

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**KARACİĞER TRANSPLANTASYONUNA HAZIRLANAN SİROTİK
HASTALARDA GLUKOZ METABOLİZMASINDAKİ
DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Feyza BORA

Ankara / 2008

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI



**KARACİĞER TRANSPLANTASYONUNA HAZIRLANAN SİROTİK
HASTALARDA GLUKOZ METABOLİZMASINDAKİ
DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Feyza BORA

Tez danışmanı

Doç. Dr. Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ

Ankara / 2008

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları çok değerli katkılarından dolayı başta Sayın rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, Dahili Tıp Bilimleri Başkanı Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nurhan Özdemir'e şükranlarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında büyük emeği olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr.Neslihan Başçıl Tütüncü ve Dr. Nurten Savaş ile Dr.Zübeyde Arat'a, eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, sevgili eşime, asistan arkadaşlarıma, sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Feyza Bora

ÖZET

Bozulmuş glukoz toleransı sirotik hastalarda sık görülen, hastalık sürecince diabetes mellitusa dönüşebilen bir metabolik sorundur. Sirozun kendi kötü gidişatından dolayı komplikasyonları Tip 2 diyabetik hastalara kıyasla çok daha azdır. Açlık kan şekeriyle tanısı tam konulamamaktadır. Bu nedenle tanı amaçlı oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması gerekmektedir. OGTT'nin sirotik hastalarda rutin muayenede kullanılmasını öneren yayınlar da vardır. Çalışmamızın amacı karaciğer transplantasyonuna aday hastalarda glukoz metabolizmasındaki değişiklikleri tespit edip, bu durumların hastanın klinik, laboratuvar ve etiyolojisiyle ilgili olup olmadığını araştırmaktır.

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine transplantasyon amaçlı başvuran, daha öncesinde diabetes mellitus tanısı olmayan, spontan bakteriyel peritonit veya aktif enfeksiyonu olmayan, karbonhidrat metabolizmasını bozacak diüretik veya beta blokör ilaçları en az 48 saat almayan, son bir yılda kilo değişimi olmayan, sağlıklı görünümlü, biyopsi ve/veya radyolojik ve laboratuvar olarak siroz tanısı alan 20 karaciğer sirozlu hasta ve Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Dahiliye polikliniğine başvuran 20 kontrol grubu alındı. Bu kişilere OGTT de glukozla eş zamanlı insulinler de bakıldı. Karaciğer sirozlu hastaların transplantasyon öncesi rutin biyokimyasal tetkikleri de değerlendirildi.

ABSTRACT

Impaired glucose tolerance is a metabolic issue which is often appeared in cirrhotic patients and transforms to diabetes mellitus during the illness. When it is compared with type 2 diabetic patients the complications of cirrhosis are much more less because of its unpleasened process. The fasting glucose level isn't enough to diagnose glucose intolerance exactly. Therefore, it is necessary to make oral glucose tolerance test (OGTT) in order to diagnose. There are also articles which suggest that OGTT should be used in cirrhotic patients during routine examination. The aim of our study, by determining the varieties in glucose metabolism in candidate hepatic transplantation patients, is to search whether these situations are related to patients' clinics, laboratories, etiologies.

20 cirrhotic patients who have apply to Baskent University Ankara Hospital Gastroenterology outpatients clinic for transplantation; are not diagnosed diabetes mellitus previously, has no spontoneus bacterial peritonitis or active infection, have healthy appearance, whose weight hasn't changed within the one year, diagnosed cirrhosis with biopsies and/or radiologic and laboratory and 20 healthy control patients who have applied to Başkent University Ankara Hospital Internal Medicine Polyclinic are included. Both glucose and insulin of these patients are measued simultaneously in OGTT. Routine biochemical scrutinies of cirrhotic patients before transplantation are also evaluated.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnsülin Sekresyonu ve Beta Hücre Fonksiyonu	2
2.1.1. İnsülin Sentezi ve Sekresyonu	2
2.1.2. İnsülinin Metabolik Etkileri	4
2.2. Diabetes Mellitus	8
2.2.1. Diyabet Tanımı	8
2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi	9
2.2.3. Tip 2 Diyabet İçin Risk Faktörleri	9
2.2.4. Tip 2 Diyabet Patogenezi ve Doğal Seyri	10
2.2.5. İnsülin Direnci	11
2.2.6. İnsülin Sekresyonunda Bozulma	14
2.2.7. Tip 2 Diyabet Gelişiminin Doğal Seyri	15
2.2.8. Tip 2 Diyabette Metabolik Değişiklikler	16
2.2.9. Tip 2 Diyabette Prognoz ve Mortalite	17
2.3. Karaciğerin Metabolik Fonksiyonları	17
2.3.1. Karaciğerin Karbonhidrat Metabolizması İle İlgili Fonksiyonları	18
2.3.2. Karaciğerin Lipid Metabolizması İle İlgili Fonksiyonları	18
2.3.3. Karaciğerin Aminoasit ve Azot Metabolizması İle İlgili Fonksiyonları	19
2.3.4. Karaciğerin Diğer Fonksiyonları	19
2.4. Karaciğer Sirozu	19

2.4.1 Morfoloji	19
2.4.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji	20
2.4.3.Patogenez	21
2.4.4 Klinik	22
2.5. Karaciğer Sirozundaki Glukoz Metabolizmasındaki Değişiklikler	24
2.5.1. Fizyolojik Hiperinsülineminin Sirozlu Hastalarda Glukoz Metabolizmasına Etkisi	25
2.5.2. Sirozda İskelet Kasında İnsulin Direnci	25
2.5.3. Karaciğer Sirozunda Resistinin Rolü	27
2.5.4. Karaciğer Sirozunda Ghrelinin Yeri	28
2.5.5. Sirozda IR Ve Tnf-Alfa Reseptörleri İlişkisi	28
2.5.6. Sirozda Adinopektinin Yeri	29
2.5.7. Sirozda IR, Rbp-4 (Retinol Binding Protein 4) İle İlişkisi	30
2.5.8. Sirozda Yağ Asitleri	30
2.5.9. Hepatit C ve Karbonhidrat Metabolizması	31
2.5.10. HCC ve DM ilişkisi	32
2.5.11. Hepatogenöz ve Tip 2 DM farkı	32
2.5.12. Sirozda Karbonhidrat Metabolizmasının Neden Olduğu Komplikasyonlar	33
2.5.13. Sirozda Karbohidrat Metabolizması İçin Tedavi	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
BGM	Bozulmuş glukoz metabolizması
HES	Hepatik ensefalopati
IFG	Bozulmuş açlık glukozu
IGT	Bozulmuş glukoz toleransı
IR	İnsülin direnci
IRS-1	İnsülin reseptör substrat-1
NGM	Normal glukoz metabolizması
OGTT	Oral glukoz tolerans test
ÖVK	Ösefagus varis kanaması
SYA	Serbest yağ asitleri
VKI	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Glukozun hücre içine alımı.....	3
Şekil 2.2. İnsülin sekresyonunun iki aşaması.....	4
Şekil 2.3. Kan glukoz düzeyinin düzenlenmesi	5
Şekil 2.4. Açlık ve tokluk durumunda insülin.....	6
Şekil 2.5 Çevresel ve genetik faktörlerin insülin direncine ve beta hücresine etkisi..	11
Şekil 2.6 İnsülin Direnci.....	13
Şekil.2.7. Açlıkta karaciğer metabolizması.....	17
Şekil.2.8. Toklukta karaciğer metabolizması.....	18
Şekil 4.1. Sirotik hastaların OGTT'deki glukoz düzeyleri.....	41
Şekil 4.2. Sirotik hastalarda OGTT sırasında insülin düzeyleri (IU/mL).....	43
Şekil 4.3. Kontrol grubu ve normal glukoz metabolizması olan sirotik hastaların OGTT'deki glukoz düzeyleri (mg/dL).....	45
Şekil 4.4. Kontrol grubu ve normal glukoz metabolizması olan sirotik hastaların OGTT'deki insülin düzeyleri (IU/mL).....	46

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Karaciğer sirozunun etiyolojisi.....	20
Tablo 2.2. Düzeltilmiş Child-Pugh skorlaması.....	22
Tablo 4.1. Siroz ve kontrol grubundaki kişilerin cinsiyetlerine göre dağılımı.....	37
Tablo 4.2. Hastaların siroz etiyolojilerine göre dağılımı ve yüzdeleri.....	37
Tablo 4.3. Siroz hastalarının Child sınıflamasına göre dağılımı ve yüzdeleri.....	38
Tablo 4.4. Sirozlu hastaların glukoz metabolizmasına göre dağılımı ve yüzdeleri ...	38
Tablo 4.5. Sirozlu hastaların glukoz metabolizmasına ve Child–Pugh sınıflamasına göre birlikte değerlendirilmesi	39
Tablo 4.6. Sirotik hastaların karakteristik özellikleri	39
Tablo 4.7. Sirozun komplikasyonlarının hastalara göre dağılımı.....	40
Tablo 4.8 Sirozlu hastaların glukoz metabolizmasına göre ayırımında insülin direnci durumu.....	40
Tablo 4.9. Sirotik hastaların OGTT’deki glukoz düzeyleri (mg/dL).....	42
Tablo 4.10. Sirotik hastalarda OGTT sırasında insülin düzeyleri (IU/mL)	43
Tablo 4.11. Kontrol grubuyla normal glukoz metabolizması olan sirotik hastaların karakteristik özellikleri.....	44
Tablo 4.12 Kontrol grubu ve normal glukoz metabolizması olan sirotik hastaların OGTT’deki glukoz düzeyleri (mg/dL)	45
Tablo 4.13. Kontrol grubu ve normal glukoz metabolizması olan sirotik hastaların OGTT’deki insülin düzeyleri (IU/mL)	47

1. GİRİŞ

Karaciğer; karbonhidrat, lipid, amino asit ve protein metabolizması, bilirubin ve hormon metabolizması için önemli rolleri olan bir organdır. Hasarı halinde bu metabolizmalardaki değişikliklerin, hem karaciğerin direkt fonksiyon görmemesi hem de periferde olan değişikliklerden kaynaklandığını düşündüren veriler mevcuttur.

Karaciğerin karbonhidrat metabolizması ile ilgili fonksiyonları, glikojenin depo edilmesi ve parçalanması, glukoneogenez, glukozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı, galaktoz ve fruktozun glukozla dönüştürülmesi, glukozun diğer monosakkaridlere ve yağa dönüştürülmesidir. Son dönem karaciğer hastalığında veya sirotik aşamada bu fonksiyonlardaki aksaklıklar hepatik zedelenmenin periferik etkileri sonucu insulin resistansı, bozulmuş glukoz toleransı ve hepatojenöz diabet sık görülür.

Sirotik hastalarda açlık glukozunun normal olduğu durumlarda dahi glukoz metabolizmasında değişiklikler görülebilir. Bu nedenle açlık plazma glukozu tanı için yeterli değildir. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile glukoz metabolizmasındaki bozukluk, insulin direnci tespit edilebilmektedir. Glukoz metabolizmasındaki değişiklikler halinde olumsuz yönde etkilenecek sistemler göz önüne alındığında, sirotik hastalarda sık görülen bu durumun aslında ciddi bir metabolik sorun olduğu ortaya çıkmaktadır.

Diabetes mellitusun, karaciğerdeki patolojilerinden kaynaklanan komplikasyonlarla kıyaslandığında, sirotik hastaların yaşam sürecine olumsuz yönde belirgin katkıda bulunmadığı gösterilmiştir. Fakat transplantasyonun yaygınlaştığı bu dönemde hastaların transplantasyondan sonraki yaşamına olumlu katkıda bulunulması için glukoz metabolizması önem gösterilmesi gereken konular içine girmiştir.

Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'ndeki karaciğer transplantasyonuna aday hastalarda glukoz metabolizmasındaki değişiklikler tespit edilerek, hastanın mevcut durumunun klinik, laboratuvar ve etiyolojisiyle ilgili olup olmadığı araştırılmıştır. Bu hastaların transplantasyon öncesi durumlarının tespit edilmesi ve glukoz metabolizması takiplerinin yapılmasını amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsülin Sekresyonu ve Beta Hücre Fonksiyonu

İnsülin 51 amino asitten oluşan pankreatik langerhans adacıklarının ortasında lokalize olan ve beta hücrelerinde sentezlenen, depolanan ve salgılanan bir peptid hormondur (1).

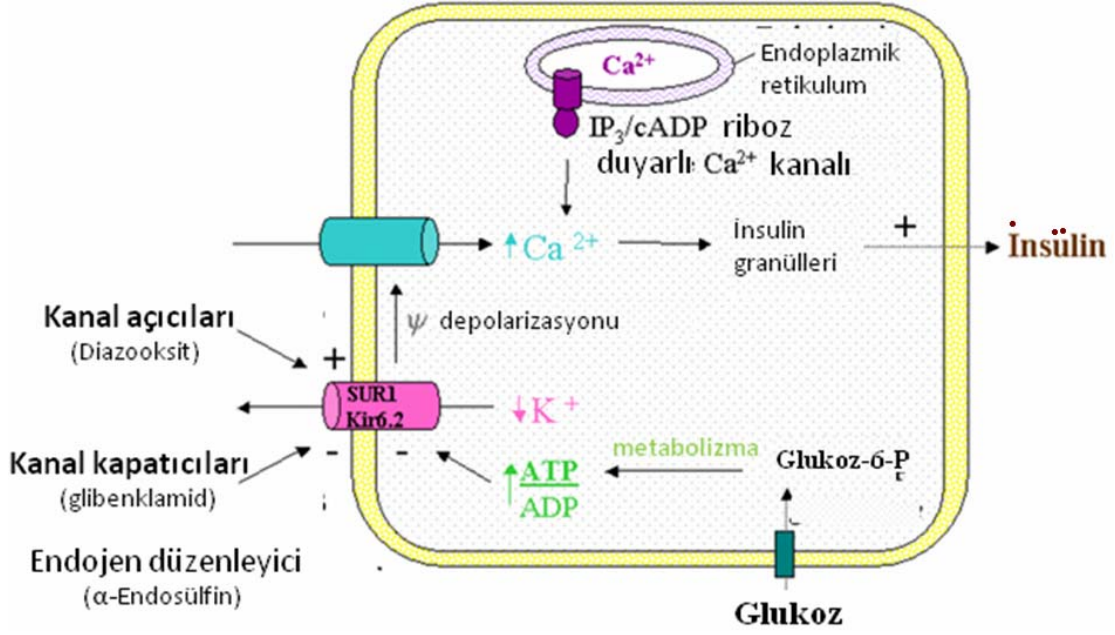
2.1.1. İnsülin Sentezi ve Sekresyonu

Granüllü endoplazmik retikulumun ribozomlarından preproinsülin olarak sentezlenir. Daha sonra preproinsülin proinsüline yıkılıp golgi apparatusunun hücre membranına yakın sekretuar granüllerinde depolanmak üzere golgi apparatusuna transport edilir. Çoğu proinsülin eşit olarak insülin ve C peptide yıkılır (1).

Bazal (stimule olmamış) insülin sekresyonu 9-14 dakikalık periodlar ile pulsatif olarak salgılanır (2). Pulsatif sekresyonun kaybı tip 1 diyabet hastalarında beta hücre fonksiyon kaybının en erken bulgularındandır (3).

İnsülin sekresyonunun esas düzenleyicisi glukozdur. Düzenlemeyi hem direkt olarak hem de diğer insülin sekretologlarını arttırarak yapar (1). Hücre dışı glukoz konsantrasyonu arttığında glukoz, glukoz taşıyıcıları ile beta hücresine alınır (GLUT 2 ve GLUT 1; yüksek glukozu uzun dönem maruz kalınca ekspresyonları artar) (4, 5). Adacığa özel glukokinaz sayesinde glukoz -6-fosfata dönüşür (6).

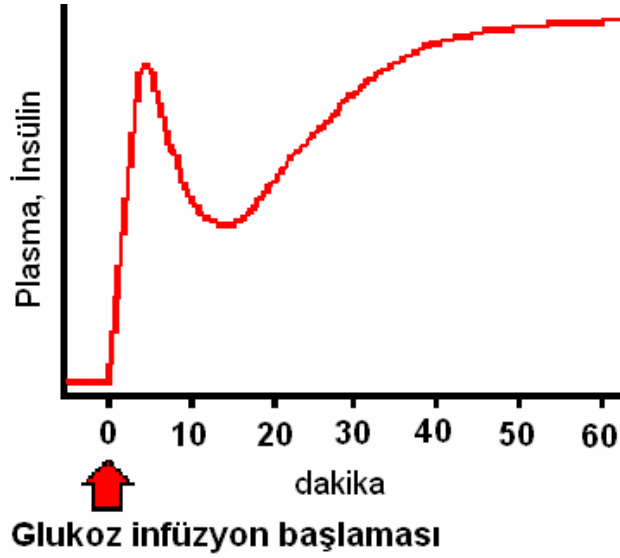
Glukoz, hücresel ATP konsantrasyonlarını arttırır ve beta hücre membranındaki ATP bağımlı potasyum (K-ATP) kanalları kapanır. Ardından membran depolarize olarak kalsiyum girişi olur. Hücre içi kalsiyum artışı, sekretuar granüllerinin hücre membranına doğru hareketine ve içeriklerini hücre dışına verilmesine neden olur (1). Glukokinaz, beta hücrelerinin glukoz sensörü gibi davranır (6, 7). K-ATP kanalları insülin salınımının önemli düzenleyicilerindendir. Bu kanal sulfonilüre 1 reseptör (SUR1) ve potasyum kanal subüniti olan Kir 6.2'nin fonksiyonel kompleksidir (1).



Şekil 2.1. Glukozun hücre içine alımı.

Beta hücresi, insülin sekresyonunu module eden çeşitli peptid, hormon ve nörotransmitterler için membran reseptörlerine sahiptir. Ayrıca beta hücresinde insülin sekresyonu için başka faktörler de vardır. Bunlar, hepatosit nukleer faktör 4- alfa, 1- alfa ve 1- betadır (1).

Kan glukoz konsantrasyonundaki ani artış insülin sekresyonunda 3 ile 5 dakika içinde pik yapıp, on dakika içinde azalmaya başlar (birinci faz insülin sekresyonu) (8, 9). Bu ani insülin salgısı membrana yakın insülinlerin salgılanmasıyla gerçekleşir. Eğer kan glukozu hala yüksek kalırsa, insülin salınımindaki yükseklik de devam eder. Bu devam eden artış hem depo hem de yeni sentez edilen insulinden kaynaklanır (Şekil 2.2) (1). Birinci faz insülin sekresyonundaki azalma, tip 2 diyabetlilerde beta hücre fonksiyonu bozukluğunun erken yansıması olup, açlık kan şekerinin 115 mg/dL değerlerinde gözlenir (10).



Şekil 2.2. İnsülin sekresyonunun iki aşaması.

- 1.aşama: Besin alımı sonrası ilk 15 dakika içindeki hızlı hazır insülin salgısı
- 2.aşama: 15 dakikadan sonraki sentez artışı ve salınım cevabı

2.1.2. İnsülinin Metabolik Etkileri

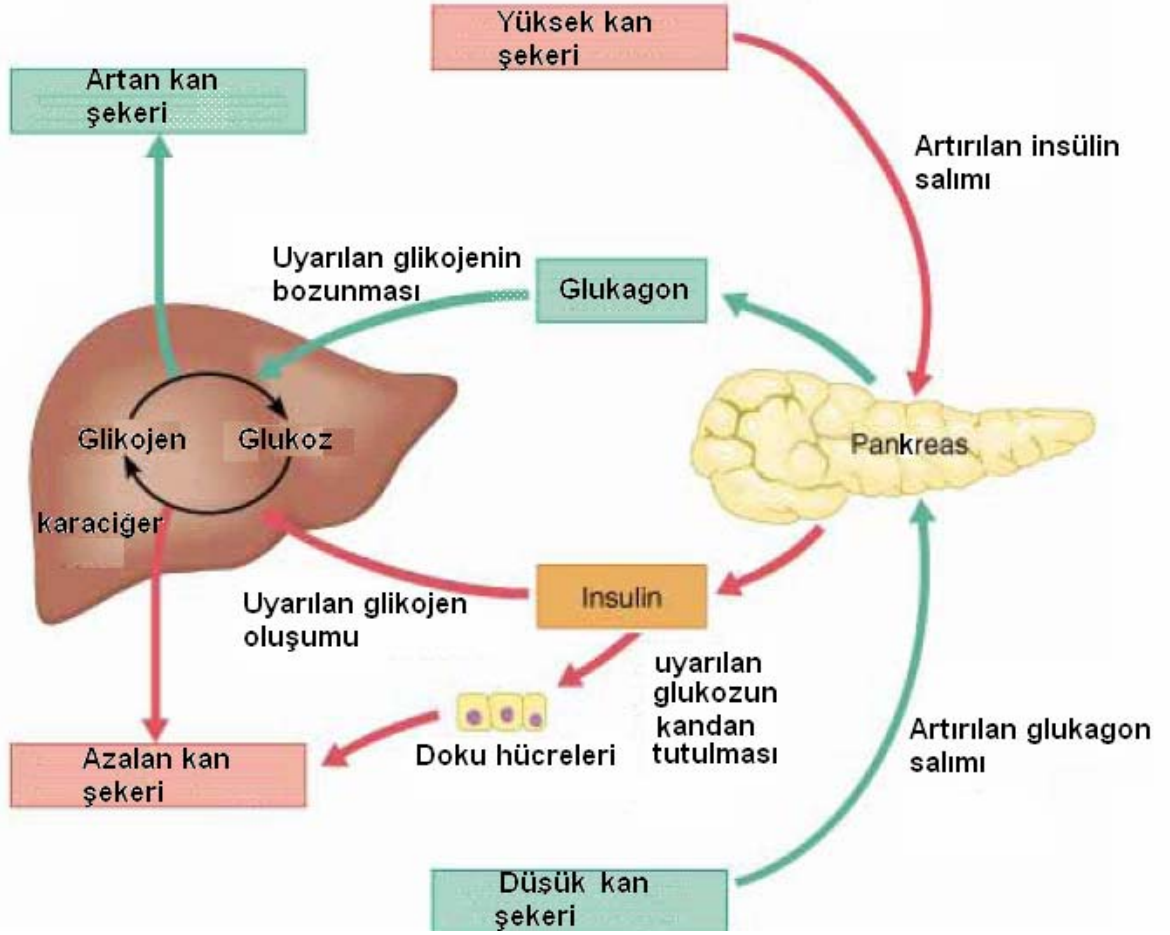
Glukoz metabolizması üzerine etkisi:

Glukoz 3 yoldan elde edilir. Bunlar, intestinal absorpsiyon, glikojenoliz ve glukoneogenezdür. Karaciğer, glukoz çıkışının çok önemli bir kısmından sorumludur. Bu nedenle glukoz üretimi düzenlenmesinde esas hedef karaciğerdir. Glukoz hücreye girdiğinde ya glikojen olarak depolanır ya da glikoliz yoluna girerek son ürün olarak CO₂, su ve trigliserit olarak depolanmak üzere serbest yağ asitleri, keton cisimcikleri veya kolesterol sentezinde kullanılır (11).

İnsülin glikojenolizi ve glukoneogenezi inhibe eder, yağ ve kas hücrelerine glukoz transportunu artırır, glukagon sekresyonunu inhibe eder, yağ ve kas hücrelerde glikolizi artırır, glikojen sentezini stimule eder (11).

İnsülin, iskelet kası ve yağ hücrelerinde glukoz alımını artırır. Bu transport GLUT-4 ile olur. Glikojen sentaz aktivitesi insülin tarafından artırılarak yağ dokusu, kas hücresi ve karaciğerde depolanması uyarılır. İnsülin, glikojen fosforilazı güçlü bir şekilde inhibe eder ve glikojen sentezini sağlar (12).

Glikolizin uyarılması heksokinaz ve 6- fosfofruktokinaz yollarıyla olur. (13, 14)



Şekil 2.3. Kan glukoz düzeyinin düzenlenmesi

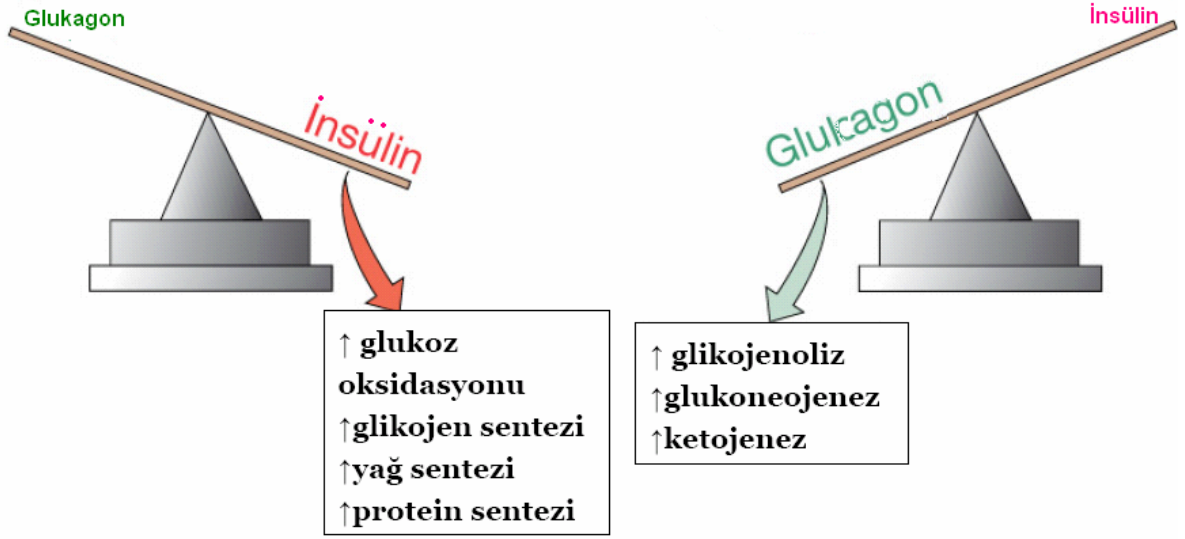
Yağ metabolizması üzerine etkisi:

Yağ dokusunda lipolizi inhibe ederek serbest yağ asiti (SYA) konsantrasyonunu azaltır, yağ dokusunda ve karaciğerde yağ asiti ve triaçilgliserol sentezini stimüle eder. Kas dokusunda ve karaciğer de yağ asidi oksidasyonu azalır. Karaciğerde çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretimi artar.

Açlıkta, toklukta ve egzersizde organizmanın enerji ihtiyacının karşılanması için insülin, glukoz ve yağ asitlerinin kullanımını koordine eder. Yemek sonrası glukozun zengin olduğu durumda insülin artar ve yağ hücrelerinde trigliserit olarak depolanır (11).

Tokluk durumu: insülin baskın

Açlık durumu: glukagon baskın



Şekil 2.4. Açlık ve tokluk durumunda insülin.

İnsülin lipoprotein lipazı stimüle ederek trigliseritten zengin şilomikronları dolaşımdan temizler. Bu enzim kas ve yağ hücrelerinin endotelinde lokalize olur. Oluşan serbest yağ asidi, kas veya yağ hücreleri tarafından alınarak depolanır. İnsülin yağ dokusu lipoprotein lipazını aktive ederken iskelet kasındaki inhibe eder (15). Bu ayırım trigliseritlerin yağ dokusunda depolanmasına neden olur. Yağ hücrelerinde serbest yağ asitlerinin trigliseritlere tekrar esterifikasyonunu stimüle eder. Hormon duyarlı lipazı inhibe ederek depolanmış trigliseritin lipolizini inhibe eder (11).

Keton cisimcikleri metabolizması:

Uzamış açlık veya kontrolsüz diabetes mellitus gibi hipoinsulinemik durumlarda yağ mobilizasyonu artarak karaciğere serbest yağ asidi gelişi olur. Bu durumda karaciğer asetil-CoA'dan keton cisimciklerini sentezler. Bu keto asitler (asetoasetat, beta- hidroksibütirat, aseton) karaciğer dışı dokularda, esas olarak iskelet kasında, kalpte ve bazen beyinde kullanılır. İnsülin keton cisimciklerinin üretimini azaltır (11).

Protein metabolizması üzerine etkisi:

İnsülin, bazı amino asitlerin kas, yağ dokusu, karaciğer ve diğer dokulara transportunu artırır; buna bağlı olarak bu dokularda protein sentezini artırır, protein yıkımını inhibe eder.

Glukoneogenezi inhibe ederek amino asitlerin protein sentezinde kullanılmalarını sağlar (11).

Parakrin etkisi:

İnsülin alfa hücrelerinden salınan glukagonu azaltır. Ayrıca hiperglisemi tek başına somatostatini uyarak glukagonun azaltılmasına neden olur. Amino asitler ise hem glukagonun hem de insülinin sekresyonunu artırır. Bu nedenle yemeğin içeriğindeki karbonhidratlar ve proteinler, salgılanacak adacık hormonlarının tipini ve miktarını belirler (11).

Steroidogenez üzerine etkisi:

Hiperinsülinemi ovarian androjen sentezini direk ve indirek olarak uyarır (16). LH salınımı arttırarak veya androjen LH reseptörlerini arttırarak yapar (17).

Vasküler fonksiyon üzerine etkisi:

İnsülinin nitrik oksit ilişkili vazodilatasyon yaptığı bilinmektedir (18). İnsülinle beraber indirekt olarak hipergliseminin de başlı başına endotel ilişkili vazodilatasyonda bozulmalar yapabileceği düşünülmektedir (19). Bunun yanında hiperglisemi MAP kinaz yoluyla vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu stimule eder (20).

Fibrinoliz üzerine etkisi:

İnsülin vasküler düz kas hücrelerinden fibrinolizi inhibe eden plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) in üretimini stimule eder (21, 22). Akut hiperinsülinemi ve hipertrigliserideminin de PAI-1 de artma yaptığı bilimektedir (23).

Büyüme hormonu ve kanser üzerine etkisi:

İnsülinin protein ve lipit metabolizmasındaki yeri ile büyümenin diğer mediatörleri (IGF-1, IGF-2) ve reseptörleriyle ilişkisi olması nedeniyle, büyümenin düzenlenmesinde de rolü önemlidir. Ayrıca insülinin, kolorektal, over, meme kanseri gelişiminde büyük rol oynadığı gösterilmiştir (11).

Adiponektin, adipositlerden salgılanan endojen insülin duyarlılığı yapan hormondur. Endometrium, meme ve kolon kanseriyle negatif yönlü ilişkili olduğu gösterilmiştir; fakat mekanizma daha bilinmemektedir (24, 25)

2.2. Diabetes Mellitus

2.2.1. Diyabet Tanımı

Diabetes Mellitus, insülin sekresyonunda ve/veya insülin aktivitesinde bozukluk sonucu hiperglisemiye neden olan metabolik bir hastalıktır (26, 27).

Son ADA-WHO tanı kriterlerinde (1999) (26-28) diyabet tanısı şu üç şekilde konabilir:

1-Diyabetin klinik semptomları ve bulguları (poliüri, polidipsi, açılanamayan kilo kaybı, vb.) olan kişilerde rastlantısal plazma glukoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) olması.

2-Açlık plazma glukoz konsantrasyonunun ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) olması.

3-Ağızdan verilen 75 g glukoz yüklemesini takiben (oral glukoz tolerans testi- OGTT) 2 saat sonraki plazma glukoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dL olması.

Hiperglisemi varlığı takip eden gün, bu üç metottan biriyle doğrulanmalıdır. Rastlantısal glukoz konsantrasyonunun 100–200 mg/dL arasında olması durumunda WHO, tanı için OGTT'nin kullanılmasını önermektedir.

IFG: Açlık plazma glukoz konsantrasyonunun 100–126 mg/dL arasında olmasıdır.

IGT: OGTT'de ikinci saat plazma glukoz konsantrasyonunun 140-200mg/dL arasında olmasıdır.

Diyabetin tüm formları doğal gidişatları boyunca IGT evresinden geçerler. IGT ve IFG sınırda diyabetin formları olarak kabul edilebilirler. Bu glukoz intolerans kategorileri, aşikar diyabetin aksine mikrovasküler hastalıkla ilişkisiz veya çok az ilişkili bulunmuştur. Ancak gerçekten de artmış kardiovasküler hastalık riski taşırlar. IGT'li bazı hastalar normoglisemik hale dönebilirler (26, 28).

Yeni tanı konan tip 2 diyabetiklerin %20-30'unda tanı anında retinopati gibi organ komplikasyonlarına rastlanmaktadır. Bu durum, komplikasyonların tanıdan 5-6 yıl önce

başladığını ve diyabetin gerçek başlangıcının da tanıdan 10-12 yıl önce olduğunu düşündürmektedir.

Birçok ülkede hala tarama metotları açısından görüş birliğine varılamamıştır. Açlık plazma glukozu, basit, hızlı, hastalarca kabul edilebilir ve düşük maliyetli bir yöntem olmakla birlikte, izole yükleme sonrası hiperglisemiyi ekarte ettirmez. OGTT uygulaması daha zor, pratik olmayan ve pahalı bir metottur ancak yükleme sonrası hiperglisemiyi gösteren tek yoldur.

2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Tip 2 diyabet en sık görülen diyabet tipi olup tüm dünyadaki olguların %85-95'inden sorumludur. İleri yaş, obezite, fiziksel inaktivite, diyabet aile öyküsü, coğrafi ve ırksal özellikler risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

Tip 2 diyabet, dünya popülasyonunun %5-7'sini etkileyen global bir sağlık problemidir. Son 40 yılda diyabet prevalansı %150–300 oranında artmış ve bazı bölgelerde 'epidemi' olarak bahsedilmektedir. 1995–2025 yılları arasında tüm dünyada diyabet prevalansının %122 oranında artacağı (135 milyondan 300 milyona) ve bu hastalarında %90'ının tip 2 diyabet olacağı bekleniyor (30).

2.2.3. Tip 2 Diyabet İçin Risk Faktörleri

Major risk faktörleri:

1. Irk ve etnik özellikler
2. Yaş>45
3. Birinci derece akrabalarda tip 2 diyabet öyküsü
4. Obezite, VKI>27kg/m², santral obezite
5. IFG, IGT hikayesi
6. Gestasyonel diyabet veya makrozomik bebek doğurma öyküsü
7. Hipertansiyon (kan basıncı> 140/80 mmHg)
8. HDL< 35 mg/dL ve /veya trigliserit>250 mg/dL

Diğer risk faktörleri

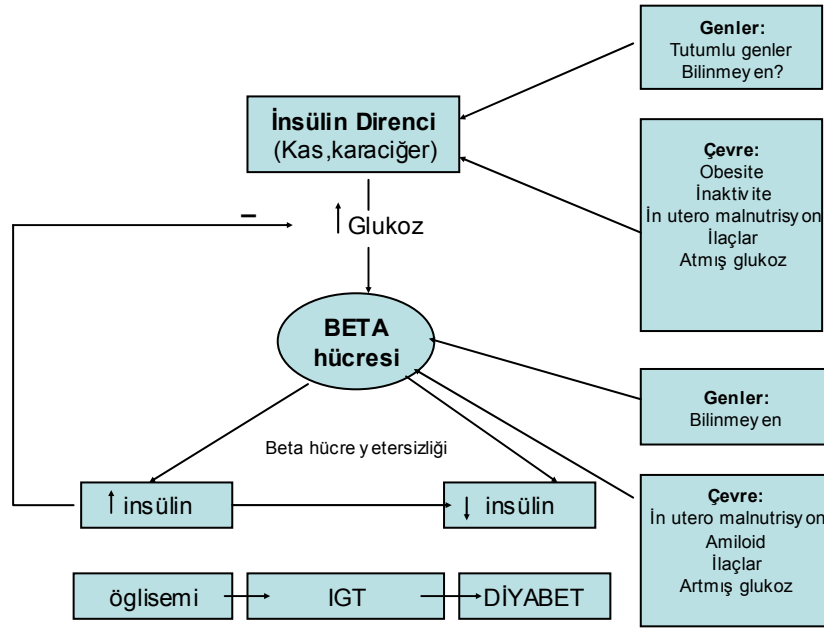
1. İntrauterin dönemde ve yaşamın ilk yılında malnutrisyon
2. Yaşam tarzı özellikleri:

- a. Fiziksel inaktivite
- b. Yağdan zengin karbonhidrattan fakir diyet
- c. Alkol
- d. Sigara

Tip 2 diyabette genetik temele ait kanıtlardan biri hastalığın ailesel kümelenme göstermesidir. Tek yumurta ikizlerinde konkordans %90-100, çift yumurta ikizlerinde %17-30'dur. Birinci derece akrabalarda tip 2 diyabet hikayesi riski anlamlı derecede artırmaktadır (31-35). Tip 1 diyabetin aksine tip 2 diyabet HLA bölgesindeki genlerle ilişkili değildir. Muhtemelen multigenik olup olası gen defektlerinin değişik kombinasyonları söz konusudur. Bazı ailelerde tip 2 diyabet ile ilişkisi tanımlanan aday genler arasında insülin destekleyicisi, hepatik nükleer faktör 4A gibi bazı transkripsiyon faktörleri, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gamma ve insülin reseptör substratı-1 sayılabilir. Günümüzdeki en güçlü kanıt 2. kromozom kısa kolundaki NIDDM1 genidir. Bu gen 'caplain10' adında bir proteolitik enzimi kodlamaktadır (36).

2.2.4. Tip 2 Diyabet Patogenezi ve Doğal Seyri

Tip 2 diyabet β hücre işlevlerinin ilerleyici olarak bozulmasıyla birlikte β hücrelerinin karşılayamayacağı düzeyde insülin direncinin artmasıyla oluşur. Hem insülin direnci hem de β hücre disfonksiyonu glukoz intoleransının erken özellikleridir ve bunlardan hangisinin birincil sorun olup tip 2 diyabet sürecinde diğerine ilerlediğine dair geniş tartışmalar olmuştur. Çevresel ve genetik faktörler hem insülin direncine hem de β hücre yetersizliğine katkıda bulunur (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Çevresel ve genetik faktörlerin insülin direncine ve beta hücrelerine etkisi

2.2.5. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, insülinin normal kişilerde etkili olan konsantrasyonlarda biyolojik etkilerini gösterememesi ile karakterizedir. En çok görüldüğü yerler karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusudur.

İnsülin direnci “öglisemik hiperinsülinemik klemp” tekniği ile ölçülebilir. İntravenöz yoldan glukoz verilmesini takiben normoglisemiyi sağlayacak miktarda insülin infüzyonu yapılır. İnsülin duyarlılığı bu yöntemle ölçüldüğünde normoglisemik ve hiperglisemik bireyler arasında büyük farklılık görülür, tip 2 diyabetiklerde duyarlılık oldukça düşüktür.

Tip 2 diyabetiklerde insülin direncinin glukoz metabolizmasına etkisi hepatik glukoz üretimini inhibe etme kabiliyetinde bozulma, iskelet kasına glukoz alımında azalma şeklindedir. Yağ dokusunda lipoliz baskılanamaz ve esterefiye olmamış yağ asitleri (NEFA) konsantrasyonu artar ve karaciğerde glukoneogenez ile glukoz üretimi, trigliserit sentezi artar. Bu değişiklikler insülin rezistansı olan nondiyabetik obezlerde de görülür.

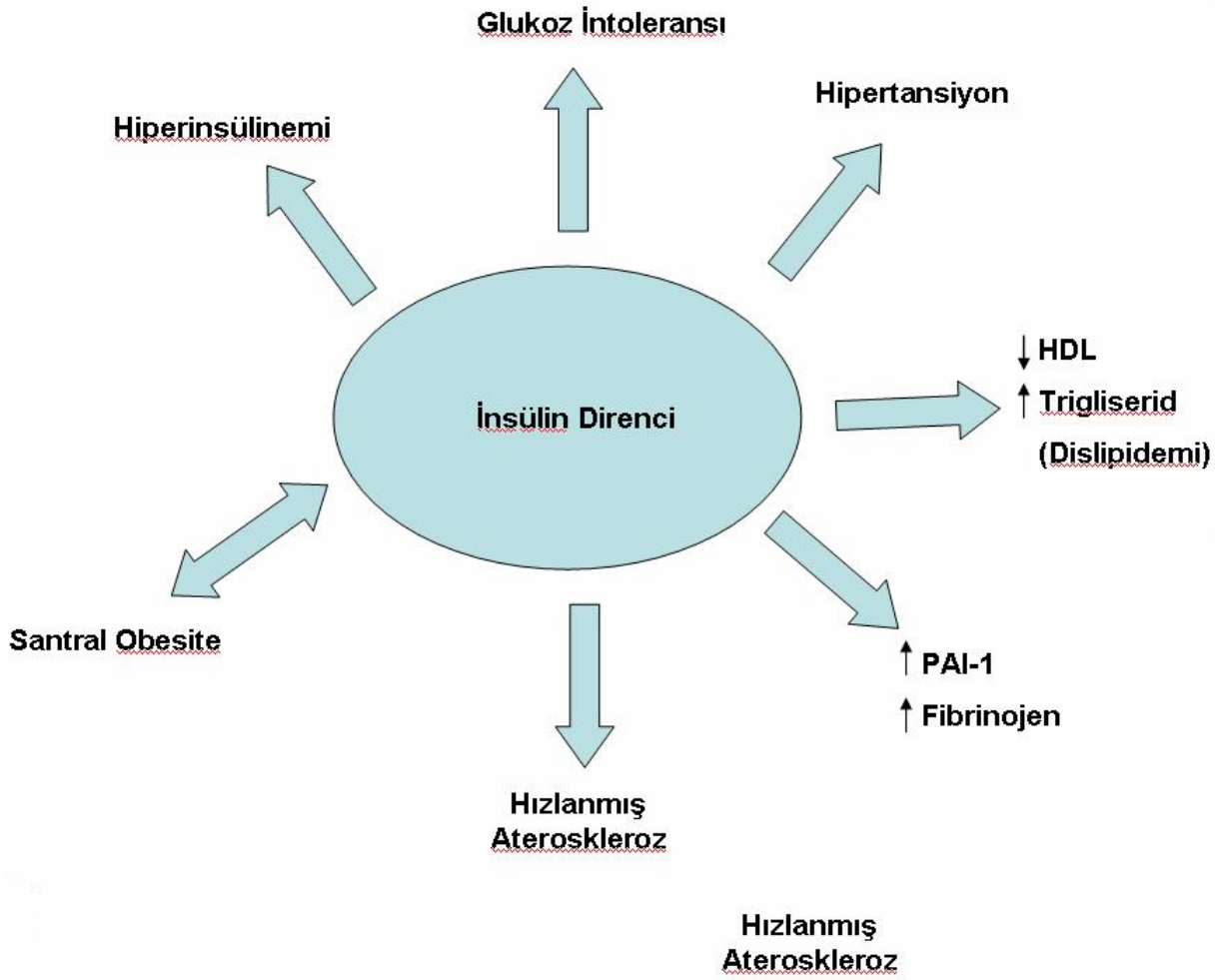
İskelet kasında insülin rezistansı çok sayıda postreseptör bölgedeki defektten kaynaklanır. Bunlar arasında insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) ve fosfotidilinositol (PI)-3 aktivitesinde azalma, glukoz alımını sağlayan glukoz transporter (GLUT)-4 translokasyonunda bozulma ve ayrıca glikojen sentezinde azalma sayılabilir. Myositlerdeki trigliserit birikimi azalmış insülin aktivitesine paralellik gösterir; lipotoksite insülin rezistansına katkıda bulunuyor olabilir. Yağ dokusundan artan lipoliz yoluyla serbestleşen NEFA'leri de kas dokusuna glukoz alımını ve kullanımına engel olurlar.

İnsülin direncinde, karaciğerde insülin tarafından glukoz salınımı ve VLDL üretimi baskılanması bozulur. Artan NEFA düzeyleri hepatik glukoneogenezi ve glukoz üretimini artırır, trigliserit birikimi de insülin aktivitesini bozar.

VLDL üretimi, yüksek NEFA düzeyleri ve VLDL apoB sentezi nedeniyle artar. Ayrıca yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri azalırken aterojenik potansiyeli fazla olan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyeleri artar.

İnsülin, hipotalamus ve beyin diğer bölgelerini etkileyerek sempatik tonusu artırır. İnsülin rezistansında görülen hiperinsülinemide de bu sempatik aktivite artar.

Çok sayıda çevresel ve genetik faktör tip 2 diyabette insülin rezistansına neden olur. Genetik komponent güçlüdür ve poligeniktir, major genler henüz tanımlanmamıştır. İnsülin duyarlılığı düzenli fiziksel aktivite ile artar ve tip 2 diyabet gelişimi önlenir (Şekil 2.6)



Şekil 2.6 İnsülin Direnci.

Yüksek doz insülin kullanan hastaların direnci antiinsülin antikoru, insülin reseptörüne karşı otoantikorlardan kaynaklanabilir. İnsülin kullanmayan aşikar diyabetlilerde beta hücre fonksiyonunda bozulma mevcuttur.

Bazı hastalarda insülin direnci olmasına rağmen kan şekerleri normal sınırdadır. Çoğu hastada obezite, hipertansiyon, hiperandrojenizm veya kalıtsal ciddi insülin direnci olabilir.

İnsülin direncinin major nedenleri:

1. Hedef hücre resistansının kalıtsal durumları
 - a. Leprechaunism (insülin reseptör mutasyonu)
 - b. Rabson – Mendelhall sendromu (insülin reseptör mutasyonu)
 - c. İnsülin resistansının tip A sendromu (bazılarında genellikle bilinmeyen sinyalizasyonda sorun olan insülin reseptör mutasyonu)
 - d. Tip 2 diabetes mellitusun çoğu nedenleri (çoğunda bilinmeyen kalıtsal sorunlar)
 - e. Bazı lipodistrofiler (bilinmeyen birincil sorun)
2. İkincil insülin direnci
 - a. Obezite (SYA ve tümör nekrozis faktör rol oynayabilir)
 - b. İnsülin karşıtı hormonların aşırılığı (glukokortikoidler, katekolaminler, büyüme hormonu, plasental laktojen)
 - c. Tip 2 diabetes mellitus (obezite ve diğer faktörlere ikincil)
 - d. İnaktivite
 - e. Stres , enfeksiyon (karşıt hormonlar)
 - f. Gebelik (plasental laktojen)
 - g. İmmün ilişkili (tip B sendromunda antiinsülin antikoları, antiinsülin reseptör antikoları)
 - h. Diğer (açlık, üremi, siroz, ketoasidoz)
3. İnsülin direncinin bilinmeyen etiyolojileri
 - a. Hipertansiyon
 - b. Polikistik over sendromu
 - c. Sendrom X

2.2.6. İnsülin Sekresyonunda Bozulma

Yeni tanı almış tip 2 diyabetikler, normal insanlar ile aynı ya da daha fazla plazma insülin konsantrasyonuna sahiptirler. Bu durum β hücre fonksiyonunun normal olduğunu göstermez; çünkü diyabetik olmayanlarda plazma glukoz konsantrasyonları deneysel olarak diyabetik sınırlara getirildiğinde çok daha fazla yüksek insülin seviyelerine ulaşılır. Yani tanı anında insülin sekresyonunda bozukluk vardır ve tip 2 diyabetik hastaların %60'ında 7–10 yıl içinde insülin ihtiyacı olmaktadır (37, 38). β hücre disfonksiyonunun diğer bulguları arasında defektif insülin prekürsörlerinin üretimi sayılabilir (39). Ayrıca bu şüpheli bozukluğun yanında β hücresi sekresyon kapasitesi tip 1 diyabetiklere göre

oldukça yüksektir. Bunun iki önemi vardır; birincisi tip 2 diyabetli hastalar C-peptid pozitifler, yani plazma C-peptit (β hücre rezervinin insülden daha önemli bir göstergesidir.) düzeyleri glukagon verilmesini takiben belli bir seviyenin üzerine çıkar. İkincisi; bu hastalardaki insülin miktarı aşırı trigliserit yükselmelerini, serbest yağ asitlerinden keton oluşumunu ve diyabetik ketoasidozu önlemeye yetecek seviyededir. Tüm bu özellikler tip 2 diyabeti tip 1 diyabetten ayırt ettirir.

β hücre fonksiyonunda azalma diyabet tanısından 10-12 yıl önce başlamaktadır (40). β hücre hasarının altında yatan mekanizmalar hala net değildir. Hipergliseminin kendisi β hücresine zarar verebilir (glukotoksite olarak adlandırılır). Diğer önerilen faktör ise 'amilin' veya 'adacık amiloid polipeptit' adı verilen amiloid fibrillerinin polimerize olarak β hücrelerinde birikimidir. Bu birikim hücre kütlelerinde küçülmeye ve β hücre hasarına neden olmaktadır. İnsülin tedavisi alan hastaların hücre kütlesi çok küçük, amiloid birikimi çok fazladır. Amiloid birikim miktarı hastalığın derecesiyle alakalı olabilir. Ancak tip 2 diyabetik hastaların %10'unda bu birikime rastlanılmamıştır (26).

2.2.7. Tip 2 Diyabet Gelişiminin Doğal Seyri

İnsülin rezistansı, β hücrelerinin adaptasyon kabiliyeti sayesinde insülin konsantrasyonunun artışı ile kompanse edilebilmekte ve glukoz hemostazında önemli bozukluklar görülmemektedir; fakat insülin rezistansı veya β hücre fonksiyonundaki bozukluk ilerlerse glukoz seviyelerindeki artışa rağmen insülin sekresyonu platoya ulaşır. Bu proses genellikle yıllar sürer. IGT adı verilen bu dönem tip 2 diyabet gelişiminde ara evre olarak kabul edilmektedir. IGT olan hastaların 5 yılda sadece %25'inde tip 2 diyabete ilerleme olduğu, %50'sinin bu evrede kaldığı ve %25'inin normal glukoz toleransına dönüştüğü saptanmıştır (41).

Sonuç olarak insülin direncini kompanse edecek maksimum insülin konsantrasyonu sağlanamadığında, β hücre yetmezliği, hiperglisemi ve hipoinsülinemiye doğru insülin seviyelerinde azalma meydana gelecektir. Hipergliseminin kendisi hem insülin sekresyonunu bozabilir hem 'glukotoksite' nedeniyle β hücre hasarını artırır. β hücrelerinin insülin direncine adapte olabilme özellikleri genetik faktörlerden de etkilenir. Bu faktörler

β hücre kütleini, hücrelerin replikasyon ve apoptoz hızını belirler. Sonuç olarak çevresel faktörler genetik yatkınlığı olanlarda β hücre hasarını ağırlaştırmaktadır (26).

2.2.8. Tip 2 Diyabette Metabolik Değişiklikler

Tip 2 diyabet hem açlık hem de tokluk (postprandiyal) hiperglisemi ile karakterizedir. Açlık hiperglisemisinin ana nedeni hepatik glukoz çıkışının artmış olmasıdır. Çünkü insülinin karaciğer üzerindeki inhibitör etkisine de direnç gelişmiştir. Hepatik glukoz çıkışındaki bu artış IGT evresinden tip 2 diyabete geçişte görülmekte; fakat normalden IGT evresine geçişte görülmemektedir. Dolayısıyla bu durum tip 2 diyabetin doğal seyrinde geç bir bulgudur.

Postprandiyal glukoz sıçramaları ‘erken faz’ insülin cevabının kaybolmasından, kas ve yağ dokuya glukoz alımının olmamasından ve hepatik glukoz üretiminin baskılanamamasından kaynaklanmaktadır.

Tip 2 diyabette lipit metabolizmasında da anormallikler meydana gelir. Diyabetik dislipidemi, insülin direnci, glukoz intoleransı, trunkal obezite ve hipertansiyonla birlikte ‘metabolik sendrom’u oluşturur. Diyabetik dislipideminin ana komponentleri; açlık ve postprandiyal çok yüksek trigliserit seviyeleri, düşük konsantrasyonlarda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), ve predominant yoğun düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinden ibarettir. Tüm bu faktörler aterogeneze ve makrovasküler komplikasyonlara yatkınlığı artırır (26).

Daha önce de belirtildiği gibi plazma insülin konsantrasyonu aşırı lipoliz ve ketogenezi önleyebilecek düzeydedir. Bu nedenle tip 2 diyabette spontan ketoasidoz görülmesi çok nadirdir, yalnızca ciddi hastalıklarda stres hormon sekresyonuna ikincil insülin sekresyonu inhibe olduğunda veya insülin direnci alevlendiğinde görülebilir (26).

Relatif insülin eksikliği, stresin indüklediği karışık hormon seviyelerinde artışla birlikte kan glukozunu çok yüksek düzeylere çıkarır (1440 mg/dL) fakat lipoliz ve ketogeneze izin vermez (26).

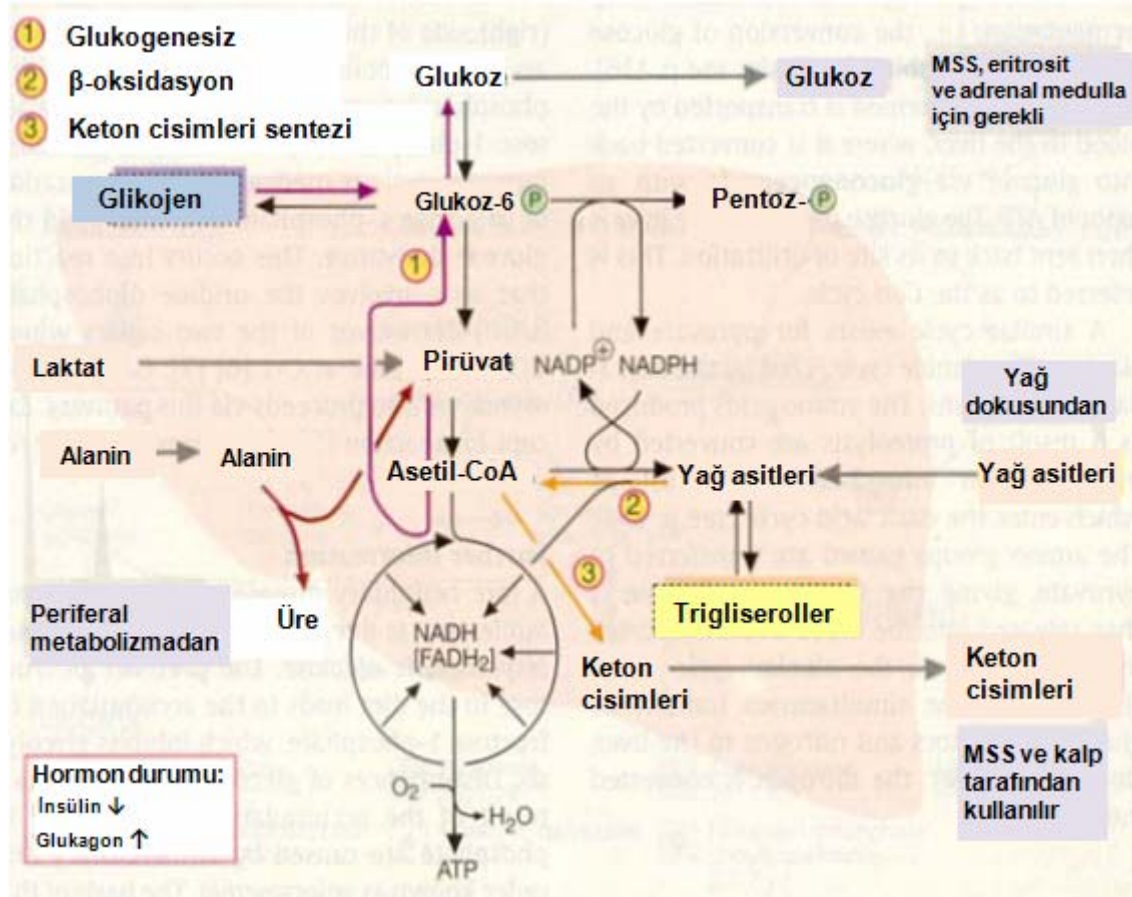
2.2.9. Tip 2 Diyabette Prognoz ve Mortalite

Normal popülasyonla karşılaştırıldığında tip 2 diyabetik hastalarda 5 yıllık mortalite 2-3 kat daha fazla, yaşam beklentisi de 5-10 yıl daha az bulunmuştur. Beklenen yaşam süresi kadınlarda, mikrovasküler komplikasyonu ve kardiyovasküler risk faktörü olanlarda ve genç yaşta diyabet tanısı alanlarda daha düşüktür (42-44).

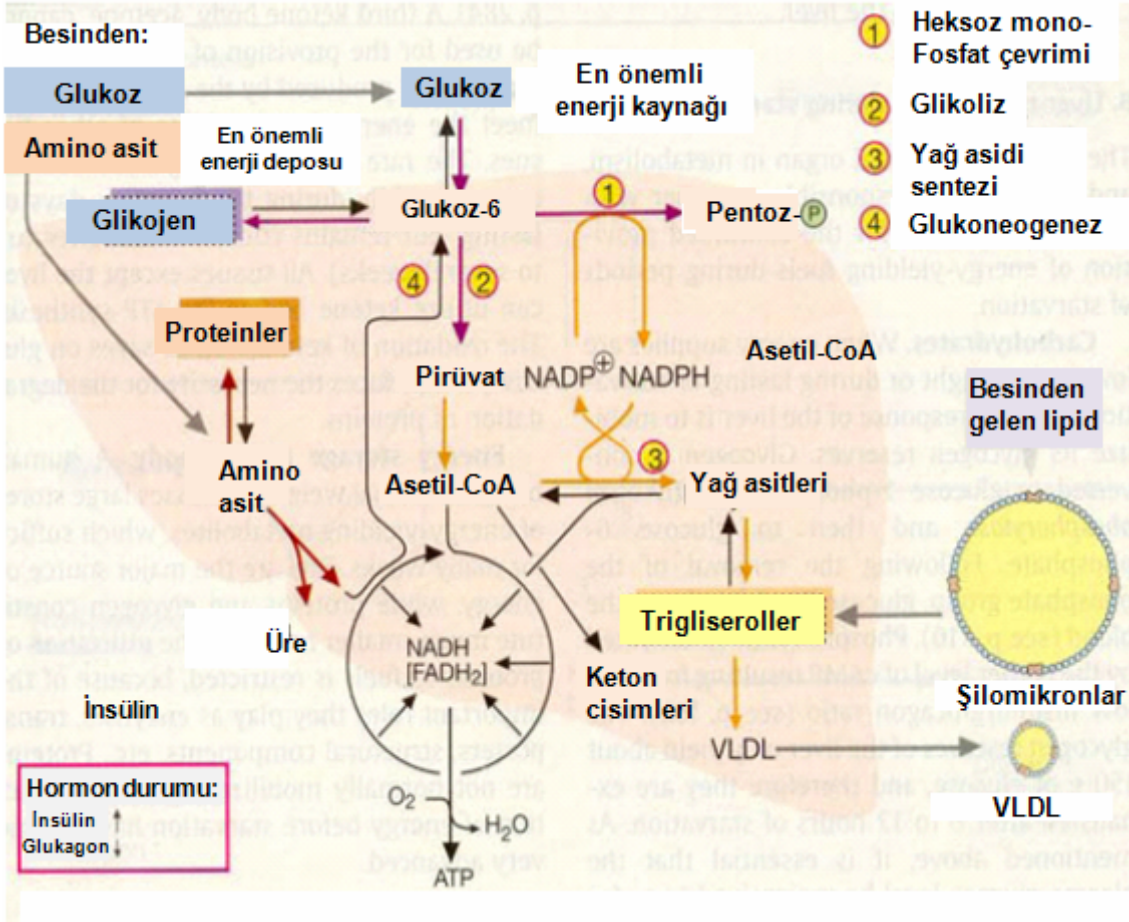
2.3. Karaciğerin Metabolik Fonksiyonları

Karaciğerin metabolik fonksiyonları, karbonhidrat metabolizması ile lipid metabolizması ile ilgili, amino asit ve protein metabolizması ile ilgili, bilirubin metabolizması ile ilgili ve hormon metabolizması ile ilgili fonksiyonlardır (45).

Karaciğerde metabolik olaylar tokluk ve açlık durumlarında farklılık gösterir (46)



Şekil.2.7. Açlıkta Karaciğer Metabolizması



Şekil.2.8. Toklukta karaciğer metabolizması

2.3.1. Karaciğerin Karbonhidrat Metabolizması ile İlgili Fonksiyonları

Karaciğerin karbonhidrat metabolizması ile ilgili fonksiyonları, glikojenin depo edilmesi ve parçalanması, glukoneojenez, glukozun pentoz fosfat yolunda yıkımı, galaktoz ve fruktozun glukozla dönüştürülmesi, glukozun diğer monosakkaridlere ve yağla dönüştürülmesidir.

2.3.2. Karaciğerin Lipid Metabolizması İle İlgili Fonksiyonları

Karaciğerin lipid metabolizması ile ilgili fonksiyonları, yağ asitlerinin sentezi ve oksidasyonu, yağ asitlerinden trigliserid oluşumu, fosfolipid ve lipoproteinlerin sentezi, keton cisimlerinin sentezi, kolesterol biyosentezi, safra asitlerinin ve safranın oluşturulmasıdır. Sağlıklı bir şahsın karaciğerindeki lipid miktarı %5 kadardır. Karaciğerde %5'ten fazla lipid veya %2'den fazla trigliserit olması durumunda karaciğer yağlanması söz edilir (46).

2.3.3. Karaciğerin aminoasit ve azot metabolizması ile ilgili fonksiyonları

Karaciğerin amino asit ve azot metabolizması ile ilgili fonksiyonları, deaminasyon, transaminasyon, endojen amino asitlerin sentezi, üre sentezi, ürik asit ve kreatin sentezi, porfirin ve safra renkli maddelerinin oluşturulması, plazma proteinlerinin sentezi, pıhtılaşma faktörlerinden faktör I (fibrinojen), II (protrombin), V, VII, IX ve X sentezi olarak sayılabilir (45, 46).

2.3.4. Karaciğerin diğer fonksiyonları

Karaciğerin diğer fonksiyonları arasında hematolojik fonksiyonunda pıhtılaşma faktörlerinden faktör I (fibrinojen), II (protrombin), V, VII, IX ve X sentezi, hemoglobinin yıkılımı ile fetüste eritrositlerin yapılması (46) ekskresyon fonksiyonunda safra asitleri, safra ve kolesterolün atılımı (45) detoksifikasyon fonksiyonunda biyotransformasyon reaksiyonları ile organizma için zararlı veya artık yararsız hale gelmiş maddeleri etkisizleştirerek atılması (45) depolama fonksiyonunda glikojen, demir , bakır ,vitamin D ve B12 depolanması (46) immünolojik fonksiyonunda Kupffer hücreleri, fagositoz, antikor oluşumu ve humoral savunma sayılabilir (46).

2.4. Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu başta viral hepatit ve alkol olmak üzere çeşitli etmenlerin yol açtığı parankim hasarı, fibrozis ve nodül oluşumu ile birlikte, lobüler ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, dönüşümsüz diffüz bir kronik karaciğer hastalığıdır. Etyoloji ne olursa olsun sonunda ortaya çıkacak olan morfolojik tablo aynıdır. Fibrozis siroz ile eş anlamlı değildir. Karaciğer fibrozisinde lobüler yapı ve kanlanma korunmuştur.

2.4.1. Morfoloji

Morfolojik olarak ayrımı mikronodüler, makronodüler ile mikro ve makro nodüllerin bir arada görüldüğü karışık (miks) şekil olmak üzere üç şekilde yapılır. Mikronodüler siroz, çapı 3 mm'den küçük rejenerasyon nodülleri, kalın düzenli septa oluşumu ve tüm lobüllerin tutulumu ile karakterizedir. Zamanla miks veya makronodüler tipte sonuçlanır (47, 48). Alkolik siroz bu tipi temsil eder. Makronodüler siroz ise çapı 3 mm.den büyük,

değişik boyutlarda nodüller ve septa oluşumu ile karakterize olup, büyük nodüller içinde sağlam lobüller bulunabilir.

2.4.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Sirozun çok çeşitli nedenleri olsa da viral hepatit ve alkole bağlı siroz gelişimi büyük farkla öndedir (49). Etiyolojik nedenlerin sıklığı kültürel ve ekonomik nedenlerle sıkı bir ilişki içindedir. Ülkemizde yapılan çeşitli araştırmalarda etiyolojik neden olarak viral hepatitlerin görülme sıklığı %50–90 arasında değişmekteyken, alkolik siroz sıklığı %10 dolaylarındadır.

Tablo 2.1. Karaciğer sirozunun etiyolojisi

A-Nedeni Kanıtlanmış Olanlar

1-Kronik hepatitler

a.Viral hepatitler (B, C, D)

b.Otoimmün hepatitler

2-Alkol

3-Biliyer hastalıklar

a- Primer biliyer siroz

b- Primer sklerozan kolanjit

c- Sekonder biliyer siroz

5-Kalıtsal metabolik hastalıklar

a-Hemokromatozis

b-Wilson Hastalığı

c-Alfa-1 antitripsin eksikliği

d- Kistik fibrozis

e- Glikojen depo hastalıkları

f-Galaktozemi

g-Herediter tirozinemi

h-Herediter fruktoz intoleransı

j-Herediter hemorajik telenjiektazi

k-Abetalipoproteinemi

l-Porfirya

Tablo 2.1. Karaciğer sirozunun etiyojisi devamı

- i-Byler's hastalığı
- 6-İlaç ve toksinler
- 7-Venöz çıkış obstrüksiyonu
 - a- Budd-Chiari Sendromu
 - b-Venooklüzif hastalık
- 8-Kalp yetmezliği
 - a-Kronik sağ kalp yetmezliği
 - b-Triküspit yetmezliği
- 9-İntestinal by-pass cerrahisi
 - a- Jejunoileal by-pass
 - b- Gastroplasti
- 10- Diğer sebebler
 - a- Sifilis
 - b-Sarkoidoz
- B-Kanıtlanmamış Nedenler
 - 1-Viral hepatit G
 - 2-Şistozomiazis
 - 3-Mikotoksinler
 - 4-Malnutrisyon
 - 5-Obezite
 - 6-D.Mellitus
- C-Nedeni Bilinmeyenler
 - 1-Kriptojenik (İdyopatik)
 - 2-Indian çocukluk sirozu

2.4.3. Patogenez

Olayı başlatan hepatosellüler nekrozdur. Nekrozu fibrozis ve hepatik çatının bozulduğu nodül oluşumu izler. Karaciğer sirozunda ya da fibrozunda en göze çarpan olay bağ dokusu artışıdır. Karaciğerin hücresel bölümünün %80'i hepatositlerden, %20'si ise nonparankimal hücrelerden oluşur. Karaciğer sirozunda hepatosit sayısı azalmış, nonparankimal hücre sayısı ise beş kat fazlasına kadar çıkmıştır. Bu durum sinüzoidlerle

hepatositler arasında normal karaciğer fonksiyonları için gerekli olan madde alışverişini bozar.

2.4.4. Klinik

Sadece karaciğer sirozu deyimini tanı için yeterli olmamaktadır. Tanımlama etyolojik, morfolojik ve hepatik fonksiyonlar açısından yapılmalıdır. Hepatik ensefalopati, asit ve ödemin olması, hemorajik diyatez, enfeksiyona eğilim ve özofagus varis kanaması tanıya geç ulaşıldığının ve prognozun ciddi olduğunu gösterir (50).

Genellikle normokrom normositer, kanamalar geliştikten sonra da hipokrom mikrositer anemi görülür. Hipersplenizm gelişmişse lökopeni ve trombositopeni gelişir. Transaminaz değerlerinde AST'de daha fazla olmak üzere hafif yükselme vardır, aktif dönemde bu oran daha da artmıştır. Biluribin biliyer siroz dışında genellikle normal bulunur, yükselmesi dekompanse siroz geliştiğinin ya da bir komplikasyonun olduğunu gösterir. Sirozdan kuşkulanan bir kişiye yapılacak ilk tetkiklerin başında ultrasonografi (US) gelir. Endoskopi de sirozlu bir hastanın değerlendirilmesinde önem taşır. Özofagus varislerinin varlığı ve derecesi hakkında önemli bilgiler verir. Biyopsi neticesinde fibrozisin yanı sıra rejenerasyon nodülleri görülür ve bu bulgular tanı için önemli kriterlerdir (51).

Tablo 2.2.. Düzeltilmiş Child-Pugh skorlaması

	1 puan	2 puan	3 puan
Ensefalopati	Yok	Hafif	ileri
Asit varlığı	Yok	Orta	tens
Total bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	>3,5	2,8-3,4	<2,8
Ptzdeki uzama (sn)	1-4	4-6	>6

Child sınıf A = 5-7 puan; Child sınıf B = 7-9 puan; Child sınıf C > 9puan .

US ile splenomegali ve asit saptanması, özofagus varislerinin varlığı, siroz ile uyumlu biyokimyasal karaciğer fonksiyon testleri (transaminaz yüksekliği vb.) ve bir etiyolojik faktörün tespiti (hepatit virusleri, alkol vb.) tanı için yeterlidir (51).

Semptomlarda halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, kendiliğinden olan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, empotans (erkeklerde), kıllarda azalma ve dağılımında bozukluk, memelerde büyüme (erkek), menstruasyon değişiklikleri (kadın) ve ödem görülebilir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak gastrointestinal kanamalar sıktır. Bu kanamalar başta özefagus varisi olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati ve hemobiliaya bağlı olabilir. Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir. Ancak tanı değeri azdır çünkü pek çok diğer kronik hastalıkta da ortaya çıkar. Tanıdan aylar hatta yıllar öncesinden beri var olabilir. Genellikle hissedilen yorgunluk, halsizlik gün boyunca giderek artar. Halsizlik uzun sürelidir ve hastalığın ilerlemesi ile halsizliğin ve güçsüzlüğün şiddeti artar (51). İştahsızlık sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan (ister hepatoselüler, isterse biliyer obstrüksiyon olsun) olgularda daha belirgindir. Hastalardaki tad ve koku bozuklukları da iştahsızlığı artırır. İştahsızlık bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir. Ancak vücutta sıvı birikimi (asit, ödem) varsa iştahsızlık ve kilo kaybı tam olarak değerlendirilemeyebilir (51).

Bulantı ve kusma birlikte olabilir ancak kusma olmadan bulantı daha sıktır. Kas krampları ağrılı ve istemsizdir. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatatta, gece oluşur ve asimetric özelliktedir. Karaciğerdeki yetersizliğin şiddeti ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Efektif plazma hacminin azalması ile korelasyon gösterir. Kilo kaybı sıklıkla iştahsızlık ve gıda alımındaki azalmaya bağlıdır. Hastalığın ilerlemesi ile kas kitlesinde ve adipoz dokuda azalma olur ve hiperkatabolik durumların eklenmesi (enfeksiyon gibi) ile daha belirgin hale gelir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık nedeni vücutta sıvı birikimidir. Ancak az da olsa obezite kilo artışının sebebi olabilir (51). Kolestatik orjinli (Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon) siroz olgularında kaşıntı sıktır. Kaşıntı aralıklı ve hafif veya yaygın ve şiddetli olabilir. Özellikle ekstermitelerde belirgindir, yalnız gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Bazen genital bölgede de olabilir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha yoğundur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Sebebi belli olmayan hafif bir ateş olabilir. Özellikle alkolik sirozda yaklaşık %40, postnekrotik sirozda ise %10 olguda sebepsiz ateş görülür. Ancak genellikle sekonder bakteriyel bir enfeksiyon

(Sekonder bakteriel peritonit vb) söz konusudur. Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozise bağlı siroz olgularında sarılık ve birlikte dispne görülür. Bunun dışında asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne olabilir. Erkek alkolik sirozlu olguların yaklaşık %70'inde non-alkolik sirozlu olguların da %25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetersizliğinin derecesi ile korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans non-alkolik sirozlulara göre daha uzun zamandan beri ve daha şiddetli özelliktedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparanü vardır (51).

Prognoz, karaciğer yetersizliği ve PHT derecesi ile yakından ilgilidir. Tedaviye dirençli asit, özofagus varis kanaması, portosistemik ensefalopati varlığı, ikterin uzun sürmesi ve protrombin zamanının uzaması gibi faktörler önemli prognostik kriterlerdir (50).

Tanı konulduktan sonra 3 yıllık yaşama oranı %16, 5 yıllık yaşama oranı %8 dolaylarındadır. Hastalığın prognozu ve klinik konumunu belirlemek amacı ile Child sınıflaması geliştirilmiştir (52).

2.5. Karaciğer Sirozundaki Glukoz Metabolizmasındaki Değişiklikler

Sirotik hastalarda glukoz intoleransı hastaların %60-80' de bozulmuş glukoz toleransı, %10-30' unda aşikar diabetes mellitus olarak görülür (53). Hemakromatosiste hastalığın pankreası da etkilemesi nedeniyle hastaların %50-85'inde DM vardır (54) Bu bulguların yanında, yapılan çalışmalarda hepatit B, C ve alkolik sirozlularda DM görülme riskinin kolestatik olanlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (55)

Karaciğer sirozunda glukoz intoleransı, yağ ve iskelet kas kitlesinde azalma, artan enerji tüketimi, malnutrisyon veya kaşeksi gibi çeşitli metabolik değişikliklerden dolayı görülebilir (56, 57) .Birçok hormonal faktörler; hiperinsülinemi, artmış büyüme hormonu, katekolamin, ghrelin, adiponektin veya azalmış insulin-benzeri büyüme faktörü bu anormalliklerden sorumlu olabilir (57-62).

Sirozda glukoz metabolizmasındaki bozukluk; interstisiyel fibrozis nedeniyle hepatik parankim sayısının azlığının, glukokinaz aktivitesinin azlığının, glikojen sentezi azlığının,

insulin yıkımı azlığının, portosistemik şantlar nedeniyle insulin kullanımının bozulmasıyla hiperinsülinemi (63), periferik ve karaciğerde insulin resistansı artışının olmasıyla açıklanabilir.(64)

2.5.1 Fizyolojik Hiperinsülineminin Sirozlu Hastalarda Glukoz Metabolizmasına Etkisi

Normal kişilerde öglisemik insülin klem çalışmaları infüze edilen glukozun %80–85 nin kas tarafından alındığı gösterilmiştir(65). Bu teknik kullanarak sirozlu hastalarda total vücut glukoz alımının yüksek fizyolojik insülin seviyelerinde bile % 40–45 azaldığı görülmüştür.(66–69) Sirozlu hastalarda yüksek fizyolojik (55 mikro U/ ml) (68, 70) veya farmakolojik (68) plazma insülin konsantrasyonunda hepatik glikoz üretiminin normal olduğu gösterilmiştir. Sirozlu hastalarda yüksek fizyolojik insülin seviyelerinde (60–120 mikro U/mL) insülin ilişkili glukoz kullanımı % 50 azalmıştır (66–69). Bazı yazarlar suprafizyolojik insülin konsantrasyonunda (66) insülin etkisindeki defektin aşılabildiğini söylerken bazıları da tam tersini savunur (68–69)

Kronik fizyolojik hiperglisemi ,insülin bağımlı glukoz alımında bozulmaya neden olur (71-73). Bu da glukoz transport sistemindeki down- regulasyondan kaynaklanabilir.(74) Kronik hiperglisemi beta hücrelerinden insülin sekresyonu kinetiğinde bozulmaya da neden olur (glukoz toksisitesi) (75-76). Karaciğer sirozunda hipergliseminin ciddiyeti ve paterni beta hücre fonksiyonlarındaki kompensatuar artışla ilişkili olarak farklı olabilir (77).

Hiperglisemi kendi başına hepatik glikoz üretimini (HGÜ) eğer yeterli hepatik insülinizasyon varsa baskılayabilir, komple supresyon hepatik insülin çıkışıyla eşlik eden artışa bağlıdır (78).

2.5.2 Sirozda İskelet Kasında İnsulin Resistansı

Sirozlu hastalarda glukoz alımı %40–50 azaldığı gösterilmiş olsa da birçok çalışmada hepatik glikoz üretiminin insülinin indüklediği normal supresyon demonstre edilmiştir (66–69). İnsülin klem tekniği, ekstrahepatik glukoz metabolizmasını (nonoksidatif) yansıtır. Ekstrahepatik glukoz metabolizması da tüm vücut glukoz metabolizmasının yaklaşık % 85' ni yansıtır (65). Bazı çalışmalar insulin resistansının mekanizmasını

karakterize etmek için klemp tekniğini indirek kalorimetreyle kombine ettiğinde karaciğer sirozundaki defektif insülin etkisinin nonoksidatif glukoz metabolizmasında defekt sonucunda olduğu; glukoz oksidasyonun da ise net artışların normal olduğunu göstermiştir (76, 79, 80). Sirozlu hastalarda normalde insülin klemp protokolünde olan kas glikojen sentazın aktivasyonu ile artması gereken kas glikojeni azalmıştır (81).

IR'nın esas yerinin iskelet kası olduğu, bozulmuş insülin etkisinin, hepatik insülin çıkışının azalmasına sekonder olduğu öne sürülmüştür (82).

Sirotik hastaların ön kol glukoz alımı ve pozitron emisyon tomografi analizi gösteriyor ki IR'sı iskelet kasında, esas olarak glukoz sentezini ihtiva eden nonoksidatif glukoz kullanımının azalmasıyla (glikojen sentezi) ilişkilidir (83) IR'sının etiolojisi hala tam açıklanamasa da sirotik hastalarda somatostatinin analogu olan octreotidinin sürekli infüzyonunda plazma insülin seviyesinin kısmi düşmesiyle IR'sı tersine döner (62). Bu durum periferel dokulardaki IR'sının hepatik insülin ekspresyonundan kaynaklanabileceği hipotezine yönlendirmektedir (83).

Sirotik hastalarda, hepatik glikojen deposu ve glukoneogenez açlıkta bozulur ve artan plazma glukozu düzeyine glukoneogenezin katılımı artar (84) Bunlara rağmen hala glukoneogenezin insülin supresyonu normaldir (68, 77, 84). Bu da IR'nin esas olarak periferel dokuların fenomeni olduğunu öne sürer.

Yaptıkları bir hayvan çalışmasında karaciğer sirozunda glukoz alımının en üstteki basamakta (hücre membranına transportta) bozukluk olduğunu gösterilmiştir (83).

Tip 2 DM ve obezlerde insülin direncinin önerilen mekanizmaları IRS-1' in (PKC-Q veya JNK-1 tarafından) Ser307 fosforilasyonu ve bunun sonunda insülin reseptörü ile interaksyonu bloke etmesi ve PKB/Akt boyunca ileti yönünde sinyali inhibe ettiğidir.(85-87) Sürpriz olarak sirotik hayvanlarda kaslardaki insülin sinyali artmıştır (83). Hem IRS-1 ilişkili PI3 kinaz aktivesi hem de PKB/Akt'in protein ekspresyonu artmıştır; fakat PKB/Akt ekspresyonu için düzeltildiğinde enzimin aktivasyonu büyüktür (83).

Total Glut4 ekspresyonu, incelenen sirotik hayvanların kaslarında değişmemiştir. Bu da glukoz transportundaki defektin translokasyonda veya insülin sinyal kaskadının alt kısmında olabileceği vurguluyor (83).

İnsülinin stimule ettiği PI3 kinaz aktivitesi ve PKB/Akt fosforilasyonu artmıştır. Glukoz transportundaki bozukluk, PKB/Akt' in insülin sinyalindeki ileti yönünde ve/veya GLUT4 translokasyonundaki defektten kaynaklanabileceği öne sürülüyor (83).

2.5.3. Karaciğer Sirozunda Resistinin Rolü

İnsanlarda, resistinin esas kaynağı adipositlerden ziyade monosit/makrofajlar olduğu rapor edilmiştir (88–89) Resistin, insülinle uyarılan glukoz alımını suprese ederek adipositlerde, iskelet kaslarında ve hepatositlerde insülin duyarlılığını azaltmıştır (90). Resistin, açlıkta hepatik glukoneogenezisi uyararak gerekli kan glukoz düzeyini sağlar (91). Bu nedenle adipositlerden salgılanan resistin, obezite ve insülin rezistansı ile ilişkilidir (92). Resistin ekspresyonu inflamatuvar uyarılarla özellikle TNF- α ile bu hücrelerden artar (88, 89, 93-95). Proinflamatuvar sitokinler; IL-1, IL-6, TNF- α , insan mononükleer hücrelerde resistin ekspresyonunu artırır (104). Sirozlu hastalarda da kronik bir inflamatuvar durum olduğu, bu kişilerde IL-1 β , TNF- α ve IL-6 da artış olduğu iyi biliniyor.(96-97)

Yapılan bir çalışmada, Child-Pugh ve MELD skoruyla doğru orantılı olarak sirozlu hastalarda resistinin arttığını, insülin duyarlılığı ile de ters orantılı olduğu, hepatik biyosentetik kapasiteyle ters orantılı olduğu, inflamatuvar göstergelerle doğru orantılı olduğu görülmüştür. Bu nedenle sirozlu hastalarda resistinin IR patogeneğinde yer alabileceği söylenmiştir (98).

Sirotiklerde artan resistin proinflamatuvar durum ve bozulmuş glukoz metabolizmasıyla ilişkili olup IR' la ilişkili olmadığını gösteren yayın da vardır (99).

57 tane sirotik hasta, 13 tane karaciğer transplantasyonu ve 30 kişilik kontrol grubu içeren çalışmada :

- 1) plazma resistin düzeylerinin sirotik hastalarda arttığı, bunun da karaciğer hastalığı etiyojisinin yanında klinik durumla da ilişkili olduğu
- 2) bu artışın artan hepatik üretime ve proinflamatuvar duruma bağlı olabileceği
- 3) resistin artışının hepatik glukoz ve keton cisimlerinin metabolizması nedeniyle olduğu,

insulin resistansında bir faktör olamayacağı belirtildi. Bunun da karaciğer transplantasyonu olan hastaların transplantasyon sonrası resistinlerinin aynı kalmasına rağmen IR' da azalma olmasıyla açıklanmıştır.

Yine bir çalışmada kronik hepatitlerde resistin düzeyinin, diğer etiyolojilere bağlı sirozlara göre daha düşük bulunmuştur (99).

2.5.4. Karaciğer Sirozunda Ghrelinin Yeri

İştah açıcı peptid olan ghrelin; 28 aminoasitten oluşmuş olup açlık hormonu olarak da bilinmektedir. Hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroid bezi, ince bağırsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa hücreleri ve gonadlarda sentezi olan bu peptidin asıl sentez yeri midedir. Ghrelin hayvanlarda beslenme davranışlarında, insanlarda ise iştahın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Mideden salınımı enerji dengesindeki ani ve kronik değişimlere bağlıdır. İnsanlarda büyüme hormonu, prolaktin ve ACTH'nin sekresyonunu stimüle eder (100).

31 sirotik hastada yapılan çalışmada, 4 saatlik postprandial glukozda yükselme ve ghrelin de azalma tespit edilmiş bu da ;sirozda, bozulan postprandial glukoz ve ghrelin, azalan enerji alımı ve kilo kaybı ile ilişkili olup, leptinin enerji alımı ve tüketimi üzerine etkisi değişmiş olabileceğinden dolayı düşünülmüş. İnsulin direncinin de bu değişen post prandial cevaplarda yer alabileceği vurgulanmış. (101).

2.5.5. Sirozda IR ve TNF-alfa Reseptörleri İlişkisi

TNF- α , çeşitli immünoregulator metabolik aktiviteleri olan pleitropik sitokindir (102, 103) 2 tane hücre yüzey reseptörleri vardır. TNF-RI ve TNF-RII (102, 104). Bu reseptörler TNF- α aktivitesini bloke edebilir veya onun biyolojik etkisini tampon sistemi olarak uzatabilirler (105).

TNF- α obezlerde IR gelişiminde, katabolik durumlarda örneğin kanser ve enfeksiyonda önemli role sahiptir (106-109). TNF-alfa, insulin reseptör substratı-1'in (110) (IRS-1)

tirozin fosforilasyonunu inhibe ederek periferel dokularda insulin etkisinin bozulması ve hepatik glukoz alımının bozulmasına neden olarak IR'ını indükler (111).

Sirotik hastalarda TNF- α düzeyi ve çözünür reseptörleri artar ve karaciğer hasarının ciddiyetiyle genellikle korele olduğu düşünülür (112–114).

Sirozda, aktive olan TNF- α sisteminin genellikle hepatik hasarda yer aldığı düşünülür (112–114). Karaciğer sirozlu hastalarda endotoksemi sık olduğu için (112) çalışmacılar yağ dokusunda ve iskelet kaslarında TNF- α ekresyonunun artabileceğini ve böylelikle obezitede de olduğu gibi IR'na katkıda bulunabileceğini speküle ediyorlar. Bunun yanında TNF- α 'nın mediatör olabileceği başka faktörlerin IR'sına neden olabileceğini de belirtiyorlar. Picondi ve arkadaşları çalışmasında sirozlu hastalarda TNF- α düzeylerinin büyüme hormon düzeyleriyle ilişkili olarak arttığı bunun da TNF- α 'nın sirotik büyüme hormonu direncinde rolü olabileceği öne sürülmüş(115). Hala karaciğerdeki hastalık ciddiyetinin TNF- α 'ya göre IR'na neden olabileceği açıkça belli değildir.

Yapılan bir çalışmada da serum IL-6 ve sIL-6R düzeyleri TNF- α sistemindeki gibi, karaciğer hastalığının ilerlemesiyle progresif olarak arttığı bunun sebebini de endotoksemimin makrofajları stimule etkisi ve sirotik karaciğerde IL-6 klerensinin azalmasıyla açıklamışlar. Bunun yanında karaciğer sirozu hastalarında ne IL-6 ne de sIL-6R düzeyleri insulin direnci indeksiyle korele değildir. Bu da sirotik insulin direncinde IL-6'nin tek başına katkısının az olduğunu gösteriyor (105).

2.5.6. Sirozda Adinopektinin Yeri

Adinopektin, yağ dokusundan salgılanan, anti-aterosklerotik özellikleri bulunan bir plazma proteindir. Adinopektin, plazmadan glukoz, trigliserid ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır, ayrıca karaciğerde de glukoz sentezini azaltır (116). Hasarlı damar duvarında birikerek aterogeneze yol açan inflamasyon mediyatörlerinin etkilerini bloke ederek anti-aterosklerotik etki gösterir (117). Regülasyonu özellikle abdominal yağ dokusunda gerçekleşen adinopektinin plazma düzeyleri obezitede ve tip 2 diyabette azalır. Kilo kaybında adinopektin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (118).

Karaciğer sirozunda dolaşımdaki adiponektin düzeyi karaciğer hastalığının ciddiyetini etiolojiden bağımsız olarak gösterirken insülin duyarlılığını göstermez. Yüksek adiponektin düzeyleri, azalmış hepatik adiponektin atılımı ve azalmış safra sekresyonundan kaynaklanabileceği gibi vücudun antiinflamatuvar mekanizmalarından da kaynaklanabileceği hipotez ediliyor (119).

Sirozda dolaşımdaki artmış adiponektin düzeyi, obez veya diabetik hastalardaki adiponektin düzeyini etkileyen hiçbir faktörle korele olmadığını savunan çalışmalar da vardır. (VKI, vücut yağ kitlesi , enerji metabolizma parametreleri, insülin düzeyi, hepatik SYA ve glukoz turnoverı, dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler)(120).

2.5.7. Sirozda IR, RBP-4 (Retinol binding protein 4) İle İlişkisi

Adipoz RBP4 (Retinol binding protein 4) ekspresyonu ve serum RBP4, IR'li fare modelinde artmıştır. Bu da iskelet kasında insulin sinyalinin engeller ve hepatik glukoneogenezi arttırarak kan glukoz seviyesini artırır (121).

Artmış serum RBP4 düzeyi, erken dönemlerdeki insülin resistansının DM gelişme riski olan bireylerin tanımlanmasında bağımsız tahmin edici biyolojik göstergesidir (122, 123) Serum RBP4, obez, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 DM ve sağlıklı olsa da kuvvetli aile öyküsü olanlarda pozitif olarak IR varlığıyla ilişkilidir (122).

111 sirotik hastada yapılan çalışmada, sirozda hastalığın ciddiyeti ve karaciğer fonksiyonlarıyla ilişkili olarak serum RBP4'te azalma tespit edilmiş ve RBP4 ile karaciğer sirozunda IR açısından ilişkili bulunmamış (124).

Ayrıca, RBP4' ün insulin resistansı üzerinde etkisinde vitamin A'nın katkısı olduğu (121) sirotik hastalarda vitamin A düzeyinde düşüklük olduğu belirtilmiş (125, 126).

2.5.8. Sirozda Yağ Asitleri

Glukoz-yağ asiti döngüsüne göre SYA hücre içi glukoz oksidasyonunu inhibe edebilir, bu da insulin resistansına neden olabilir (127). Periferel dokular tarafından insülin ilişkili

glukoz alımında Randle siklusunda glukozdan lipite substrat kullanımına kayılması, insülinin etkisindeki defektten olabilir (127).

Sirozda postabsorbtif durumda hiperinsülinemiye rağmen plazma SYA artar (128, 129). Bu durum da insülinin antilipolitik etkisine direnci gösterir (84). Sirotik hastalarda bazal SYA turnover oranında aşikar artma tespit edilmiş olup insülin infüzyon oranını 2 katına çıkarıldıklarında SYA turnoverında kontrol grubuyla aynı seviyeye indiğini görmüşler (84).

Çalışmalarında resistin düzeyleriyle artan serbest yağ asitleri düzeyi arasında korelasyon olduğu; bu da resistinin yağ dokusundan SYA salınımında katkıda bulunabileceğini belirtmişler (99).

2.5.9. Hepatit C ve Karbonhidrat Metabolizması

Siroz başlamadan önce HCV (+) vakalarda glukoz anormalliklerinin görülmesi 3 kat artmış olup insülin etkisinde HCV nin özel bir rolü olabileceğine ışık tutmuştur (130,131)

Nedenleri şöyle sıralanabilir:

- B hücre otoimmunitesi

HCV'nin, GAD (glutamid asit dekarboksilaz) otoantikorlarıyla belli aminoasit benzerliği vardır bu da moleküler benzerliği düşündürür; fakat birçok çalışmada HCV'si olan veya olmayan diyabetik hastalarda adacık hücre antikorunda görülme sıklığında farklılık tespit edilmemiş (132).

- Beta hücrelerine direkt hasar (133)

HCV, hepatotropik virüs olmasına rağmen, bazı karaciğer dışı dokularda böbrek, AC, testis, periferik kan mononükleer hücreleri ve pankreasta gösterilmiştir (134-136). Fakat kendi çalışmalarında HCV si olan nondiyabetlilerde beta hücre fonksiyonunun da farklılık tespit edilmemiş.

- Demir deposu.

Hepatik demir deposu, insülinin hepatik glukoz üretim yeteneğini engelleyerek insülin direncine neden olabilir. Gerçekte ise HCV'si olup DM'si olmayan hastalar, kontrol grubuna göre daha yüksek ferritin konsantrasyonları göstermiyorlardı.

- Hepatik steatozis

IR ve DM kronik hepatitis C nin gidişatını olumsuz etkiler ve steatosis, steatohepatit ve karaciğer fibrosisine götürebilir.

- Proinflamatuvar sitokinler

TNF- α aktivasyonu HCV'si olan kişilerde Th1 hücreleri aracılığıyla (137) γ - interferon salgılar (138) γ - interferon da TNF- α üretimini artırır (139).

IL-6; GLUT-4, IRS-1 ve peroxisome proliferatör aktif reseptörün (PPR) transkripsiyonunu inhibe ederek IR'na ilerler (140, 141). Sağlıklı insanlarda IL-6, tip 2 DM gelişme riskiyle ilişkilidir (142). HCV(+) olan kişilerde IL-6 düzeyi artar ve bu inflamasyonun histolojik ciddiyetiyle ilişkilidir (143, 144).

Çalışmalarında kronik hepatit C'li hastalarda, genotip 3'ün antiviral tedaviye daha iyi yanıt verdiğini, yanıtızlarda ise yanıt verenlere göre IR'nın aşikâr olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (145).

2.5.10. HCC ve DM ilişkisi

DM, HCC'de gözlenen sık komplikasyonlardandır. Fakat HCC'li hastalarda DM'in yaşam süresi üzerine etkisine dair az veriler vardır (146). DM'in kötü uzun dönem prognoza etkisi, HCC'nin progresyonuna veya tekrarına neden olması değil rezidü karaciğer fonksiyonlarında hızlı azalma yapmasına ve tedavi stratejileri ve tümör ve/veya sirozla ilişkili faktörlerden etkilenir (147, 148).

2.5.11. Hepatojenöz ve Tip 2 DM Farkı

Hepatojenöz ve tip 2 DM 'de ne klinik ne de laboratuvar ayırım göstergesi vardır. Hepatojenöz diyabette aile hikayesi tip 2 DM'e göre daha azdır (149, 150). Yine hepatojenöz diyabette makro ve mikroanjiopatik komplikasyon nadirdir (151). Sirotik hastalarda görülen aşikâr postprandial hiperglisemi kardiovasküler risk faktörü olarak görülse de bu hastalarda kardiak veya serebral iskemi kendi hasta gruplarında görülmemiştir. Buna sirotik hastaların düşük veya normal kan basıncının koruyucu etkisinin de katkıda bulunabileceğini düşünüyorlar(152). Sirotik hastaların kısa ve orta dönem prognozları ve hepatojenöz diyabet, primer hepatik hastalıktan ve onun komplikasyonlarından belirlenir (153). Diabet, sirotik hastaların uzun dönem

prognozlarında olumsuz faktör olarak bulunup, diyabetik hastaların ölümleri esas olarak karaciğer yetmezliğinden olur. Diabet sadece hemokromatosisinde küçük bir prognostik öneme sahiptir (54, 154).

2.5.12. Sirozda Karbonhidrat Metabolizmasının Neden Olduğu Komplikasyonlar

Sirotik hastalarda daha çok görülen postprandial hiperglisemi makroanjiopatik komplikasyonlarda yer alır (155).

Çalışmalarında retinopati ve SVO'yu sirozlu diyabetik hastalarda az görmüş bunun da TG, LDL-C ve Lp(a) düzeyinde azalma, koagülasyon fonksiyonunun azalması ve trombositopeniyle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir(156).

Diyabetik sirotik hastalar diğer sirozlulara göre bakteriyel enfeksiyon açısından yüksek risklidirler (157).

2.5.13. Sirozda Karbohidrat Metabolizması İçin Tedavi

Nutrisyonel anormallite (158-160)

1. Azalmış nokturnal glukoz oksidasyonu sonucu yağ ve myoprotein katabolizması(140)
2. Normal veya azalmış hepatik glukoz üretimi (68, 70)
3. Periferel dokularda azalmış glukoz alımına bağlıdır.

Sirotik hastalarda karaciğerin karbohidrat kapasitesi bozulmuş olabilir,(161) portal hipertansiyon intestinal mikrosirkülasyonu ve besin emilimini etkileyebilir (161).

Kan şekerini sıkı kontrol etmek ve enfeksiyonu kontrol etmek kompanze diyabetik olan sirozlu hastalarda yaşam süresini uzatabilir (162).

Bozulmuş hepatik insülin ekstraksiyonu, bozulmuş glukagon cevabı (163), azalan hepatik glikojen deposu ve katabolizma sirotik hastalarda yüksek bir hipoglisemi riski yapar. Portal hipertansiyonda kullanılan non selektif beta blokerler de hipogliseminin farkında olurluğu bozarlar.

Antihiperglisemik tedavi kişisel olarak değerlendirilmelidir. IGT spesifik tedavi endikasyonu değildir. İlişkili data az olsa da, sıkı glisemik kontrol, perioperatif değerlendirme ve karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların makro ve mikroanjiopatik prognozu için esansiyeldir. Büyük olasılıkla devam eden beta hücre disfonksiyonu olması nedeniyle transplantasyona giden hepatojenöz diyabetlerin 1/3'ünde diyabetes düzelmez (164).

Hepatojenöz diyabette kalori kısıtlaması genellikle yapılmamaktadır. Hipokalorik diet mortaliteyi arttırır(165). Karaciğer sirozlu hastalar, genelde protein malnutrisyonu çekerler; bu nedenle yeterli kalorili, dengeli diet, nokturnal hipoglisemi için geç ara öğünler alıp nutrisyonel durumu geliştirmelidir (166).

İnsülin kullanan diyabetiklerde akarboz postprandial glukoz kontrolü için kullanılabilir (167). Başka bir çalışmada akarbozun düşük düzeyde hepatic ensefalopatide de iyileşme yaptığı gösterilmiştir (168).

4.HASTALAR ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Ocak 2007 ve Haziran 2007 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine transplantasyon amaçlı başvuran, daha öncesinde diabetes mellitus tanısı olmayan, spontan bakteriyel peritonit veya aktif enfeksiyonu olmayan, karbonhidrat metabolizmasını bozacak diüretik veya beta blokör ilaçları en az 48 saat almayan, son bir yılda kilo değişimi olmayan, sağlıklı görünüşlü, biopsi ve/veya radyolojik ve laboratuvar olarak siroz tanısını alan 20 karaciğer sirozlu hasta ve Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Dahiliye polikliniğine başvuran 20 kontrol grubu bilgilendirilmiş onayı da alınarak dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar; öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ile 20-60 yaş arası, çalışmaya uyum sağlayacak hastalardı. Tüm hastaların anamnez ve fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra çeşitli demografik (yaş, cins), antropometrik (boy, ağırlık, vücut kitle indeksi) verileri kaydedildi. Ağırlık, klasik baskül ile , boy ise stadiyometre ile tayin edilmiştir. Bu tayinler hasta oda giysileri içinde ve ayakkabısız iken yapılmıştır. Ölçümler aç karnına gerçekleştirildi. Ayak topukları birbirine paralel ve bitişik olarak tutuldu. Boy ölçümü sırasında orbita-meatal hattın yani Frankfurt planının, yani kulak meatusu ile orbita çukurunun alt kenarını birleştiren düzlemin, yere paralel olmasına; topuk, gluteus ve oksiput çıkıntının stadiyometreye dayanmasına dikkat edildi. Hastanın processus mastoidesleri üzerine hafifçe basınç yapılarak yukarı çekildi ve böylece hastanın tam dik durması sağlandı. Ağırlık tayini için ölçüme en yakın 100 g ve boy tayini için ölçüme en yakın cm kullanıldı.

Elde edilen verilerle, vücut kitle indeksi, VKI (kg/m^2)= $\text{Ağırlık}(\text{kg})/\text{boy}^2 (\text{m}^2)$ formülü kullanılarak hesaplandı. Gece boyu 8-12 saatlik açlıktan (yalnız su içilebilir) sonra alınan kan örneklerinden biyokimyasal (HDL, Triglicerid) ve hormonal (sT3) parametreler belirlendi. 3 günlük en az 150-200 kalorilik karbonhidrat tüketimi sonrası 8-12 saatlik açlıktan sonra ağızdan verilen 75 g glukoz yüklemesini takiben (OGTT) 0.,30.,60.,90.,120. dakikalarda glukoz ve insülin örnekleri alındı. Parametreler hemen çalışıldı.

İnsülin ölçümü için DPC coat a count insulin TKIN1 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) kiti kullanıldı. RIA yöntemi ile çalışıldı. İnsülin direnci Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanan Homeostasis Model Assessment (HOMA) sistemine göre hesaplandı.

HOMA-IR=[(insülin IU/mL ×plazma glukozu mg/dL)/405]

Glukoz; glukoz oksidaz, Trigliserid; gliserol oksidaz/gliserofosfat oksidaz, HDL kolesterol; "kolesterol oksidaz ve kolesterol esteraz" yöntemleri kullanılarak Olympus AU 5200 otoanalizatöründe ölçüldü. Tiroid fonksiyon testleri Bio DPC firmasının immulite 2000 cihazında yarışmalı enzimimmunesey yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel analizler, SPSS for Win 13.0 (SPSS İnc, Chicago, İllinois, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Numerik veriler ortalama \pm SD ve minimum ve maksimum değerler olarak verildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya gastroenteroloji transplantasyon polikliniğine başvuran 17'si erkek, 3'ü kadın 20 karaciğer sirozu hastasına karşılık, dahiliye polikliniğe başvuran 7'si erkek 13'ü kadın 20 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Bu iki grup arasında cinsiyet yönünden fark anlamlıydı.(p: 0,004).

Tablo 4.1. Siroz ve kontrol grubundaki kişilerin cinsiyetlerine göre dağılımı

	Kadın	Erkek
Karaciğer sirozu hastası	3 (%85)	17 (%15)
Kontrol grubu	17 (%15)	3 (%85)
Toplam	20	20

Sirozik hastalarının yaş ortalaması $36\pm 11,1$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $41,2\pm 13,4$ yıldır. Yaş ortalamalarının istatistiksel farkı bulunmamaktaydı.($p>0,05$)

Karaciğer sirozu etiyolojisi yönünden dağılım Tablo 4.2. de belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların siroz etiyolojilerine göre dağılımı ve yüzdeleri.

	Sayı	Yüzde
Hepatit B	11	%55
Hepatit C	1	%5
Alkol	2	%10
Otoimmün hepatit	2	%10
Wilson	1	%5
Kriptojenik	1	%5
Toplam	20	%100

Karaciğer sirozlu hastaların Child–Pugh sınıflamasına göre dağılımı ise Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Siroz hastalarının Child sınıflamasına göre dağılımı ve yüzdeleri.

	Sayı	Yüzde
Child A	8	%40
Child B	10	%50
Child C	2	%10
Toplam	20	%100

Siroz hastalarının glukoz metabolizma durumuna göre dağılımı Tablo 4.4’te verilmiştir.

Tablo 4.4. Siroz hastalarının glukoz metabolizmasına göre dağılımı ve yüzdeleri

	Sayı	Yüzde
Normal glukoz metabolizması	9	%45
Bozulmuş glukoz metabolizması	6	%30
Diabetes mellitus	5	%25
Toplam	20	%100

Bozulmuş glukoz metabolizması olan hastaların birinde IFG (bozulmuş açlık glukozu) (%16), dördünde IGT (bozulmuş glukoz toleransı) (% 64), birinde ise IFG ve IGT (%16) mevcuttu. Normal glukoz metabolizması olan dokuz sirotik hastanın üçü child A, dördü child B, ikisi child C idi. Bozulmuş glukoz metabolizması olan sirotik hastaların biri child A, beşi child B idi. Diabetik olan sirotik hastaların dördü child A, biri child B idi.

Tablo 4.5. Sirozlu hastaların glukoz metabolizmasına ve Child–Pugh sınıflamasına göre birlikte değerlendirilmesi

	Normal glukoz metabolizması	Bozulmuş glukoz metabolizması	Diabetes mellitus
Child A	3 (%33)	1 (%17)	4 (%80)
Child B	4 (%44)	5 (%83)	1 (%20)
Child C	2 (%22)	-	-
Toplam	9	6	5

Tablo 4.6’da tüm hastaların karakteristik özellikleri gösterilmekle birlikte Benforreni düzeltilmesiyle normal glukoz metabolizması (NGM) olan sirotik hastalarla, bozulmuş glukoz metabolizması (BGM) olan sirotik hastaların arasında vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak fark bulundu. HOMA- IR leri, hastalık süresi, ailede DM öyküsü olması arasında fark yoktu.

Tablo 4.6. Sirotik hastaların karakteristik özellikleri

	Normal glukoz metabolizması	Bozulmuş glukoz metabolizması	Diabetes mellitus	P değeri
Hasta sayısı	9	6	5	-
Yaş(yıl)	37 (21-52)	38 (19-63)	52(40-70)	0,051
Kilo(kg)	63 (46- 86)	78,5 (66-93)	76 (62-95)	AD
VKI(kg/m ²)	21,9 (17,9-26,8)	27,9 (22,5-32,2)	26,3 (22,7-31,3)	0,016
HDL(mg/dL)	27 (20-75)	44,5 (31-75)	61 (33-76)	0,032
TG(mg/dL)	72(20-296)	83,5(51-106)	92 (71-133)	AD
sT3(pg/mL)	2,6 (1,6-3,2)	2,2 (1,8- 2,7)	3.0 (2,4- 3,9)	0,048
Homa IR	1,4 (0,4-3,5)	3,2(1,6-7)	2,5 (1-4,9)	AD
Siroz tanısı süresi (ay)	32 (6-72)	33 (3-97)	27 (6-84)	AD
Ailede DM	4/9 (%44)	1/6 (%17)	2/5 (%40)	AD

Median değerleri verilmiştir.

AD=Anlamlı değil

Tablo 4.7’de sirozun komplikasyonlarının hastalara göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 4.7. Sirozun komplikasyonlarının hastalara göre dağılımı.

	Normal glukoz metabolizması	Bozulmuş glukoz metabolizması	Diabetes mellitus
Varis	6	4	3
Asit	5	3	2
Hepatik ensefalopati	3	2	0
Spontan bakteriel peritonit	1	1	0
Ösefagus varis kanaması	2	1	1
Toplam	9	6	5

İnsülin direnci sınır değeri HOMA IR>2,2 olarak alındığında normal glukoz metabolizması olan dokuz sirotik hastanın yedisinde, bozulmuş glukoz metabolizması olan altı sirotik hastanın ikisinde, DM si olan beş sirotik hastanın ikisinde insülin rezistansı olduğu tespit edildi.

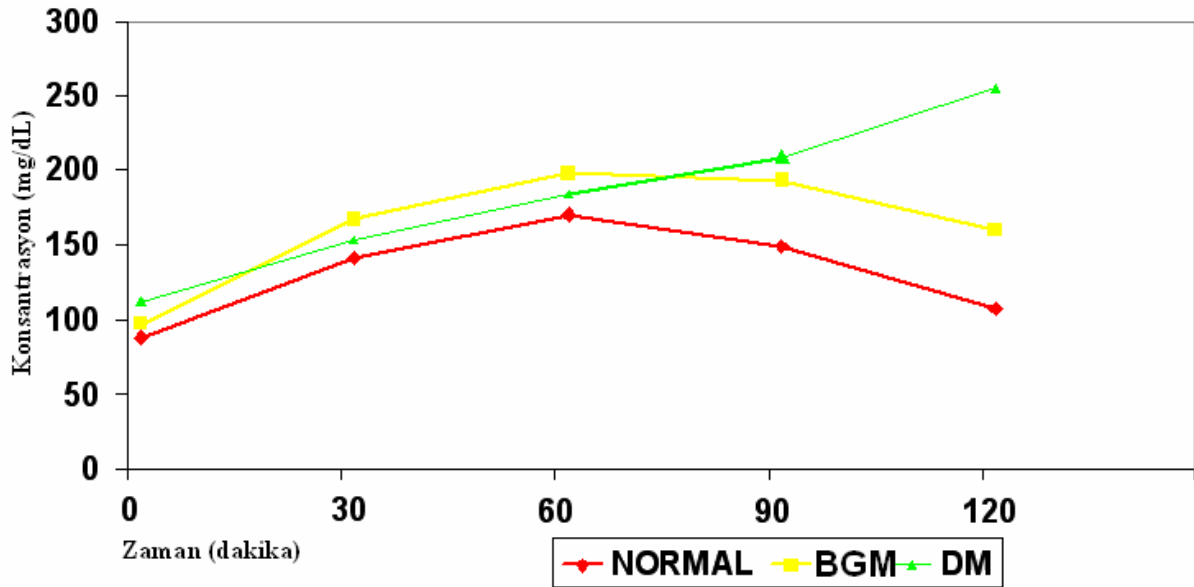
Tablo 4.8 Sirozlu hastaların glukoz metabolizmasına göre ayrımında İnsülin direnci durumu

	Normal glukoz metabolizması	Bozulmuş glukoz metabolizması	Diabetes mellitus
IR var	7 (%35)	2(%10)	2(%10)
IR yok	2(%10)	4(%20)	3(%15)
Toplam	9	6	5

IR=İnsülin direnci

Açlık kan şekeri konsantrasyonu diabetik olan sirotik hastalarda aşırı yüksekti. (diabetik olanların ortalama değerleri $111,4 \pm 12,3$ mg/dL, normal glukoz metabolizmasında $89,5 \pm 10$ mg/dL, bozulmuş glukoz metabolizmasında ise $99,8 \pm 10,4$ mg/dL idi, $p:0,019$) Açlık kan şekerinde NGM ve BGM olan sirotik hastalarda fark mevcut değildi ($p>0,016$). OGTT'nin otuzuncu ve atmışıncı dakikada fark kaybolarak doksanıncı dakikada fark tekrar başlamakta idi. (diabetik olanların $211,0 \pm 62,9$ mg/dL, normal glukoz metabolizmasında $151,3 \pm 37,6$ mg/dL, bozulmuş glukoz metabolizmasında ise $195,0 \pm 38,4$ mg/dL idi. $p:0,047$); 120. dakika kan şekerleri diabetik sirotik hastalarda, normal glukoz metabolizması olan sirotik hastalara göre yüksekti. (diabetik olanlarda 257 ± 75 mg/dL, normal glukoz metabolizmasında 109 ± 14 mg/dL, bozulmuş glukoz metabolizmasında ise $161,8 \pm 22,8$ mg/dL idi. $p<0,0001$)

Şekil 4.1. Sirotik hastaların OGTT'deki glukoz düzeyleri

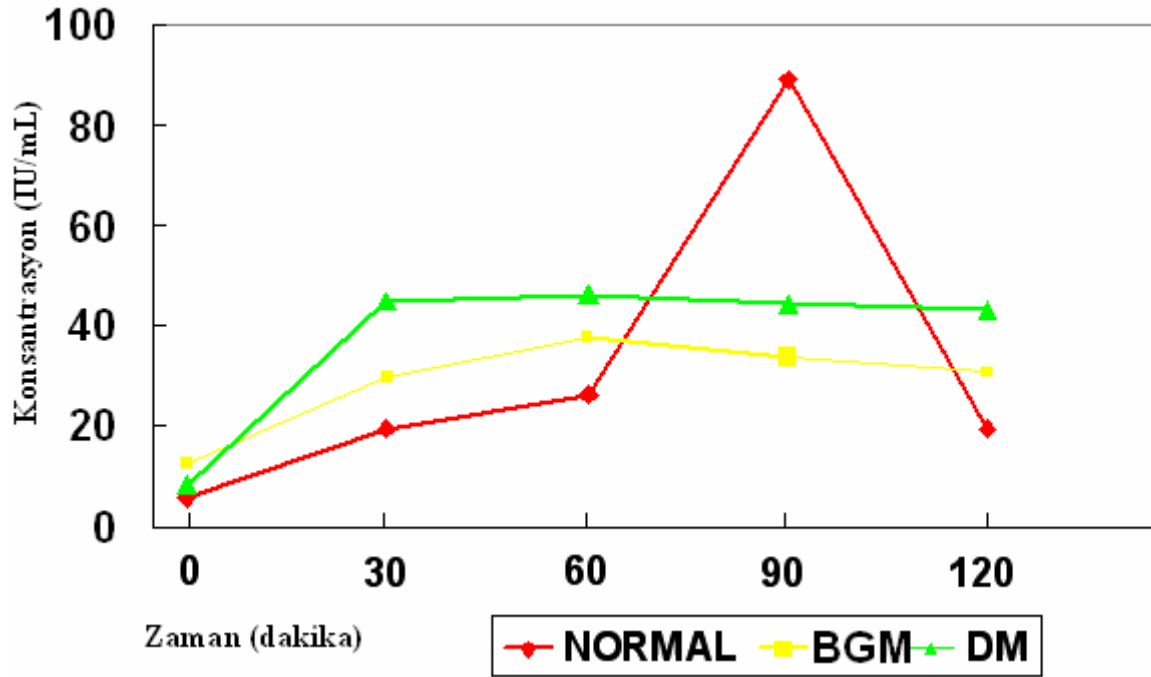


Tablo 4.9. Sirotik hastaların OGTT'deki glukoz düzeyleri (mg/dL)

	Normal glukoz metabolizması	Bozulmuş glukoz metabolizması	Diabetes mellitus	P değeri
0. dk glukoz	89,5±10,3	99,8±10,4	111,4±12,3	0,019
30. dk glukoz	143,8±37,4	169,3±18,9	156,6±33,4	AD
60. dk glukoz	172,4±50,1	199,6±33,2	186,4±40,6	AD
90. dk glukoz	151,3±37,6	195,0±38,4	211,0±62,9	0,047
120. dk glukoz	109±14,9	161,8±22,8	257,8±75,0	p<0,0001

Açlık insülin seviyeleri BGM olan siroz grubunda normal glukoz metabolizması olan gruba göre yüksekti. (NGM de insülin düzeyi $6,6 \pm 4,3$ IU/mL, BGM de insülin düzeyi $13,4 \pm 8,8$ IU/mL, DM de insülin düzeyi $9 \pm 4,3$ IU/mL idi. $p>0,05$). Bu farklılık 30. ve 60. dakikada kaybolup 90. dakikada tekrar belirginleşiyordu. 90. dakika insülinleri bozulmuş glukoz metabolizması olan sirotik hastalarda, diabetik olanlara göre aşikar yüksek tespit edildi. (Normal glukoz metabolizmasında $63,0 \pm 51,9$ IU/mL, bozulmuş glukoz metabolizmasında ise $93,5 \pm 85,2$ IU/mL, diabetik olanların $50,6 \pm 37,2$ IU/mL idi. $p:0,01$) Diabetik sirotik hastalarda serum insülinlerindeki artış gecikmişti.

Şekil 4.2. Sirotik hastalarda OGTT sırasında insülin düzeyleri (IU/mL)



Tablo 4.10. Sirotik hastalarda OGTT sırasında insülin düzeyleri (IU/mL)

	Normal glukoz metabolizması	Bozulmuş glukoz metabolizması	Diabetes mellitus	P değeri
0. dk insülin	6,6±4,3	13,4±8,8	9,0±4,3	AD
30. dk insülin	20,5±18,8	60,3±60,4	19,3±10,8	AD
60. dk insülin	71,1±68,9	82,7±62,1	20,3±17,1	AD
90. dk insülin	63,0±51,9	93,5±85,2	50,6±37,2	0,01
120. dk insülin	46,6±39,1	62,3±29,0	53,6±23,0	AD

Normal glukoz metabolizması olan sirotik hastalar ve kontrol grubunun karakteristik özellikleri karşılaştırıldığında VKI arasında fark yoktu. HDL ve sT3 değerleri arasında fark mevcuttu.

Tablo 4.11. Kontrol grubuyla normal glukoz metabolizması olan sirotik hastaların karakteristik özellikleri

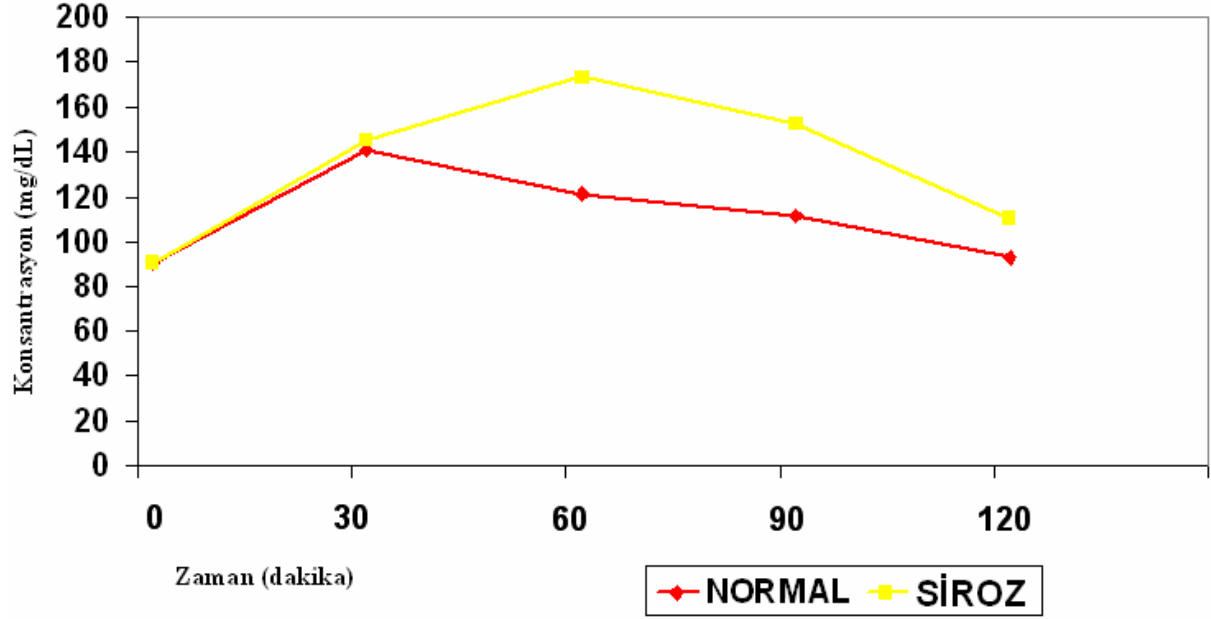
	Kontrol grubu	Normal glukoz metabolizması olan sirotik hastalar	P değeri
Hasta sayısı	20	9	
Yaş(yıl)	36,6 (21-57)	35,2 (21-52)	AD
Kilo(kg)	67,1 (46-90)	65,3 (46-86)	AD
VKI(kg/m ²)	23,9 (18,1- 30,4)	22,1 (17,9-26,8)	AD
Homa IR	1,1 (0,4-2)	1,12 (0,4-3,5)	AD
HDL(mg/dL)	59 (31-89)	34,1 (20-75)	0,001
TG(mg/dL)	84,7 (42-140)	108,3 (20-297)	AD
ST3(pg/mL)	3 (2-4)	2,4 (1,6-3,2)	0,023
Ailede DM	7/20 (%33)	4/9 (%44)	AD

Median değerleri verilmiştir.

AD=Anlamli değil

Kontrol grubu ve normal glukoz metabolizması olan sirotik hastaların OGTT sırasındaki kan şeker değışimleri Tablo 4.12 ve Şekil 4.3'te verilmiştir.

Şekil 4.3. Kontrol grubu ve normal glukoz metabolizması olan sirotik hastaların OGTT'deki glukoz düzeyleri (mg/dL)



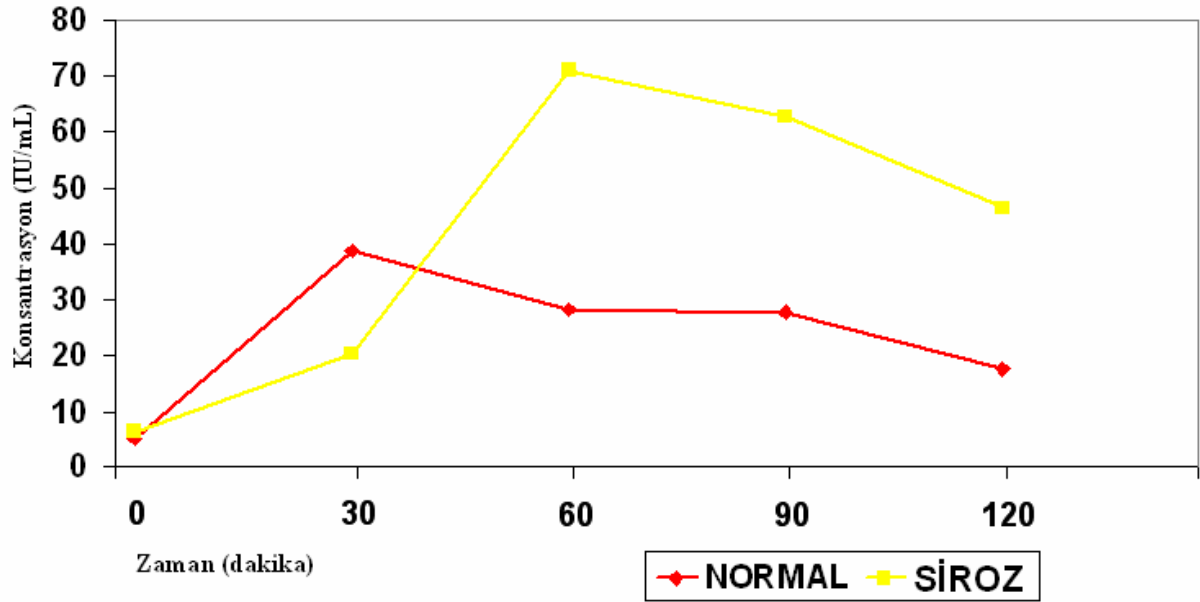
Tablo 4.12 Kontrol grubu ve normal glukoz metabolizması olan sirotik hastaların OGTT'deki glukoz düzeyleri (mg/dL)

	Kontrol grubu	Normal glukoz metabolizması olan sirotik hastalar	P değeri
0. dk glikoz	88,0(79,0-100,0)	90,0(77,0-104,0)	AD
30. dk glikoz	140,5 (110,0- 179,0)	140,0 (87,0-204,0)	AD
60. dk glikoz	121,5(66,0- 163,0)	151,0(117,0-259,0)	0,003
90. dk glikoz	108,5(65,0-170,0)	159,0 (87,0- 196,0)	0,006
120. dk glikoz	95,5 (49,0-136,0)	106,0 (85,0-137,0)	0,02

Kontrol grubu ve normal glukoz metabolizması olan sirotik hastaların OGTT sırasındaki kan şekere değişimleri Tablo 4.13 ve Şekil 4.4'te verilmiştir.

Normal glukoz metabolizması olan sirotik hastalar ve kontrol grubu arasında 0. dakika insülinleri arasında fark yokken 60, 90., 120. dk insülinleri arasında fark vardı. (sirotik hastaların 60. dk insülini $71,1 \pm 68,9$ IU/mL, 90. dk insülini $63,0 \pm 51,9$ IU/mL, 120. dk insülini $46,6 \pm 39,1$ IU/mL). Normal glukoz metabolizması olan sirotik hastaların 30. dk sonrası insülin düzeyleri artmaya başlarken 60. dk insülinlerinde aşikar artış olduğu, pik yaptığı görüldü. (60. dk da kontrol grubunda insülin $28,4 \pm 18,8$ IU/mL, sirotik hastalarda ise $71,1 \pm 68,9$ IU/mL idi.)

Şekil 4.4. Kontrol grubu ve normal glukoz metabolizması olan sirotik hastaların OGTT'deki insülin düzeyleri (IU/mL)



Tablo 4.13. Kontrol grubu ve normal glukoz metabolizması olan sirotik hastaların OGTT'deki insülin düzeyleri (IU/mL)

	Kontrol grubu	Normal glukoz metabolizması olan sirotik hastalar	P değeri
0.dk insülin	5,4 (2,0-12,3)	5,5(2- 15,7)	AD
30. dk insülin	30,3 (2,9- 124)	13,9 (2,7- 58)	AD
60. dk insülin	25,4 (1,5- 90,0)	42,7 (5- 195)	0,01
90. dk insülin	26,3(4,7 –66,0)	55,6(8,3- 154)	0,01
120. dk insülin	15,5 (3,4- 46,8)	46,6 (6,1-122,8)	0,01

5. TARTIŞMA

Diabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonunda ve /veya insülin aktivitesinde bozukluk sonucu hiperglisemiye neden olan metabolik bir hastalıktır (27). DM oldukça sık görülen, ciddi kişisel, sosyal ve ekonomik problemlere yol açan bir hastalıktır. Tip 2 DM en sık görülen diyabet tipi olup tüm dünyadaki olguların %85-95'inden sorumludur. Tip 2 DM, β hücre işlevlerinin ilerleyici olarak bozulmasıyla birlikte β hücrelerinin karşılayamayacağı düzeyde insülin direncinin artmasıyla oluşur.

İnsülin direnci, insülinin normal kişilerde etkili olan konsantrasyonlarda biyolojik etkilerini gösterememesi ile karakterizedir. En çok görüldüğü yerler karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusudur. Tip 2 diyabetiklerde insülin direncinin glukoz metabolizmasına etkisi hepatik glukoz üretimini inhibe etme kabiliyetinde bozulma, iskelet kasına glukoz alımında azalma şeklindedir.

Karaciğer sirozu başta viral hepatit ve alkol olmak üzere çeşitli etmenlerin yol açtığı parankim hasarı, fibrozis ve nodül oluşumu ile birlikte, lobüler ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, dönüşümsüz diffüz bir kronik karaciğer hastalığıdır.

Sirotik hastalarda görülen glukoz metabolizması bozukluğu ve IR hala tüm hatlarıyla tam açıklığa kavuşan bir konu değildir. Sirotik hastalarda artmış periferik insülin direnci, azalmış glukoz transportu ve nonoksidatif glukoz metabolizmasında bozulma mevcuttur (169). Bu bozukluklar, tip 2 DM gibi IR olan durumlardan farklı değildir; fakat sirotik hastalarda görülen diğer metabolik bozukluklar ve hemodinamik değişiklikler de glukoz metabolizmasını etkileyebilmektedir (169).

KC sirozunda glukoz intoleransı, bu hastalarda sıklıkla gelişen yağ ve iskelet kas kitlesinde azalma, enerji tüketiminde artış, malnutrisyon veya kaşeksi gibi çeşitli metabolik değişikliklerden dolayı ortaya çıkmaktadır (56, 57).

Sirotik hastaların %60-80'de bozulmuş glukoz toleransı, %10-30' unda aşikar diabetes mellitus görülür (77). Karaciğer hastalığının etyolojisinden bağımsız olarak, bu hastalarda

hiperglisemi olmadan da sadece IR görülebilir (76). Hepatajenöz diyabet, KC hasarının ilerlemiş olduğunun bir göstergesidir (170).

Erken evre hepatojenöz diabette IR ve aşikar postprandial hiperglisemi mevcuttur (156, 161). Sirozla ilişkili IGT, hiperinsülinemi ve periferal insulin direnciyle karakterize olup (99), aşikar diyabet gelişimi insülin sekretuar kapasitesinin azalmasıyla olur (99). Hepatik sinuzoidlerinin kapillarizasyonu ve yaygın kollateral kan akımı nedeniyle hepatik ilk geçiş insülin klirensinin azalmasının neden olduğu insülin şantının yanında beta hücre hipersekresyonu da sirozlularda hiperinsülinizmi açıklayabilir (99).

Diyabetik sirotik hastalarda açlık hiperglisemisi esas olarak artmış hepatik glukoz üretiminden kaynaklanıp bu da yetersiz bazal hepatik insulin çıkışından kaynaklanır (171).

Glukoz metabolizması bozukluğu tanısında sirotik hastalarda AKŞ'nin glukoz intoleransı ve DM tanısı için yeterli olmadığı ve OGTT'nin rutin taramada yer alması gerektiği öneren yayınlar vardır (161). HbA1C; eritrositlerin, gastrointestinal kayıplar ve hipersplenizm (170) nedeniyle olan hemolizi ve ortaya çıkan hiperbilirubinemi sebebiyle metabolik kontrol için güvenilir bir parametre değildir.

Bizim yaptığımız çalışmada klinik olarak genel durumu iyi olan sirotik hastaların OGTT sırasında glukoz insülin cevapları ve bu sonuçların nedenleri laboratuvar ve klinik veriler ile ilişkilendirilerek araştırıldı.

Çalışmamıza katılan yirmi sirotik hastanın onbirinde (%55) glukoz metabolizmasında bozukluk tespit edildi. Hastaların sadece %45'inde glukoz metabolizması normal olarak değerlendirildi. Viseral yağ depolanması hepatositlerde yağlı değişime, adipositokinlerdeki değişime (adiponektinin azalması, leptin, TNF alfa, anjiotensinojen artışı...) neden olur. Ortaya çıkan adipokin değişimi sonucu IR gelişir (172). IR ise karaciğerde fibrozise, fibrozisten siroza veya hepatoselüler kansere ilerleyebilecek patolojilere sebep olabilir. Siroz aşamasına gelince yağ depositlerinin kaybolmasıyla, NASH (alkolik olmayan steatohepatit) den siroza ilerleyen durum yanlışlıkla kriptojenik siroz tanısını alabilir. Diyabetik hastalarda NAFLD (alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı) ardından NASH ve siroz basamakları görülebilir (172). DM de hücre immünitenin de değişmesi sirozda

immünolojik açıdan ek olumsuz katkılar sağlayabilir (173). Hem bizim hasta grubumuzda hem de literatürdeki az sayılı hasta gruplarında, hastaların geçmişlerindeki şeker metabolizmasıyla ilgili güvenilir bilgi olmaması nedeniyle diabetes mellitusun sirozun komplikasyonu olarak mı; yoksa önceden olan DM'un karaciğer fonksiyonlarına olumsuz yönde ek katkısı olduğunu araştıran daha geniş hasta gruplarını kapsayan çalışmalar yapılmalıdır.

Bizim çalışmamızda, vücut kitle indeksi açısından BGM olan sirotik hastalarla normal glukoz toleransı olan hastalar arasında fark var idi. Sirotik hastalarda artan VKI, glukoz metabolizma bozukluğunun ortaya çıkmasında önemli gibi görünmektedir. Sirozlu hastalarda yağ kitlesindeki artışla birlikte kas kitlesindeki azalma, glukoz metabolizmasındaki olumsuz değişiklikleri hızlandırmaktadır.

Holstein ve arkadaşlarının iki NGM, otuzyedi DM, onüç IGT si olan sirotik hastalarda 100 gr glukoz ile OGTT yaptıkları çalışmada VKI'de fark tespit etmemişlerdir (170).

Bizim çalışmamıza benzer şekilde Nishida ve arkadaşlarının yirmiiki NGM, onüç IGT, yirmibir DM hastayı kapsayan çalışmada HOMA- IR, trigliserit, hepatik ensefalopati, asit ve ailede DM hikayesi varlığı açısından gruplar arasında fark tespit edilmemiştir (161).

IR ölçümü için öglisemik hiperinsülinemik klemp testi altın standarttır; fakat uygulaması zor, zaman alıcı ve maliyeti yüksek bir testtir. Bu yüzden sınırlı sayıda hastada yapılabilmektedir. Bu nedenle biz çalışmamızda uygulaması kolay olan ve sirotik hastalarda da insulin duyarlılığını ölçmek için güvenilir bir araç olarak da kabul gören HOMA- IR'ı (105) kullandık. HOMA- IR testi için sirotik hastalarda standardize edilmiş bir değer olmadığından Gökçel ve arkadaşlarının obezite çalışmalarında IR varlığı için alınan alt değer olan 2.2 kullanılmıştır (174).

Çalışmamızda HOMA- IR ile hesaplanan insülin direnci BGM olan hastalarda istatistiksel fark olmasa da daha yüksek bulundu. Stres, enfeksiyon yada yetersiz insülin salınımı sonucu olan insülin direncinde glukagon, katekolaminler, kortizol, büyüme hormonu artması sonucunda glukoz kullanımını azalarak glikojenoliz artar ve proteoliz artarak protein

sentezi azalır. Glukoneogenez artarak hiperglisemi oluşur (175). Siroz hastalığının da inflamatuvar bir durum olması nedeniyle bu basamakların görülmesi beklenmektedir. Bununla birlikte siroz, karaciğer fonksiyonlarının bozulduğu, katabolik sürecin belirginleştiği, sitokinlerin (TNF alfa, IL1,IL6) ve birçok proteinin (adinopektin, resistin, ghrelin, leptin) oranlarının olumsuz yönde değiştiği oldukça komplike bir durumdur. Karaciğer fonksiyon bozukluğunun siroza giden evrelerinde glukoz metabolizmasında gelişen değişimlerin tesbit edilebilmesi için uzun dönem takipli, kontrollü ve çok sayıda hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

On NGM, oniki BGM, sekiz DM si olan otuz sirotik hastada Holland – Fischer ve arkadaşlarının (169) yaptıkları çalışmada OGTT de glukoz salınımı bizim çalışmamıza benzerdi. 90. dakikada DM’li hastalarda pik olup 120. dakikaya kadar stabil izledi. BGM ve NGM’da ise 60.dakika da pik yapıp sonra düşüş tespit edildi.

Üç BGM olan DM’ si olmayan yedi sirotik hastada yaptıkları çalışmada Nielsen ve ekibi (77) insülin klemp tekniğiyle yaptıkları testler sonucu endojen glukoz supresyonunun prandial glukozun ve insulin infüzyonunun erken zamanında değişmediğini, 90. dakikada supresyonun yetersiz kaldığını göstermişlerdir ki bu da endojen glukoz supresyonu sağlamak için hepatik insülinin yetersiz kaldığının göstergesi olarak algılanabilir.

Oniki NGM, sekiz DM olan yirmi sirotik hasta ve on kontrol grubunun yer aldığı Kruszynska ve arkadaşlarının çalışmasındaki (171) insülin sekresyonu bizim çalışmamıza benzerdi. NGT olanların 90.dakikada pikleri olup düşme eğilimi gösteriyordu. DM’si olan sirotiklerde ise 60.dakikadan sonra kabaca stabil olarak izliyordu.

Oniki NGM olan sirotik hasta ve on sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada Kruszynska ve arkadaşları (171) OGTT’de glukoz salınımını bizim çalışmamızdakine benzer bulmuşlardı. Normal grupta 30. dakikada pik yapıp daha sonra kademeli olarak düşüyordu. NGM olan sirotik grupta 60. dakikada pik yapıp daha sonra düşüyordu. 30. dakikadan sonrası glukoz değerleri arasında fark oluyordu.

Kontrol grubu ve NGM olan sirotik hastaların karşılaştırılmasında VKI arasında fark yoktu. Sirotik hastalarda, sT3 de düşük-normal sınırlar idi. Bu durumun da sirotik

hastalarda en sık görülen tiroid disfonksiyonundan (ötiroid hasta sendromu) kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yaşanılan toplumun özelliklerinden kaynaklanan sirozun etiyolojisinin değişikliği nedeniyle literatürde geçen birçok çalışmada hasta grubunda alkolik siroz sık görülürken bizim çalışmamızda hepatitler, özellikle hepatit B daha sık görüldü. Literatür verileri ile karşılaştırma yapılırken bu konunun dikkate alınması gerektiği açıktır. Gene bizim çalışmamızda önemli bir sorun, dışlanma kriterleri nedeniyle çalışmamıza katılan hasta sayısının az olmasıdır.

Sonuç olarak, biz çalışmamızda sirozlu hastalarda glukoz metabolizmasında herhangi bir derecede bozukluğun, genel popülasyon sıklığına kıyasla daha yüksek olduğunu tespit ettik. Vücut kitle indeksinin glukoz metabolizma bozukluğu olan sirozlularda, tıpkı sağlıklı bireylerde olduğu gibi, daha yüksek olduğunu gördük. Bununla birlikte, karaciğer fonksiyon bozukluğunun değişik evrelerinde glukoz homeostazında gerçekleşebilecek değişimlerin anlaşılabilmesi ve dolayısı ile hastalara uyguladığımız tedavi yaklaşımlarını doğru belirleyebilmek için daha fazla hasta sayısı ile uzun süre takipli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Hastanemizdeki karaciğer transplantasyonuna aday hastalarda glukoz metabolizmasındaki değişiklikleri tespit etmek ve bu durumların hastanın klinik, laboratuvar ve etiyolojisiyle ilişkisinin incelendiği bu çalışmada:

20 sirotik hastanın 11'inde (%55) glukoz intoleransı (6'sında bozulmuş glukoz metabolizması, 5'inde DM), 9'unda normal glukoz metabolizması tespit edildi.

Vücut kitle indeksi (VKI) açısından BGM olan sirotik hastalarla normal glukoz toleransı olan hastalar arasında fark bulundu ($p=0.01$).

NGM olan 9 hastanın 7'sinde IR olup, BGM olan 6 hastanın 2'sinde IR tespit edildi.

BGM olan 6 hastanın 4'ü child B idi. NGM olan 9 hastanın 3'ü child A, 4'ü child B, 2'si child A idi.

NGM, BGM ve DM olan sirotik hastaların 90. dakika insülinleri arasında fark olup BGM olan sirotik hastaların insülinleri, diyabetik olanlara göre aşikâr yüksek tespit edildi.

NGM olan sirotik hastalar ve kontrol grubu arasında glukoz değerlerindeki fark 60. dakikada başlayıp 90. ve 120. dakikaya kadar devam etti.

NGM olan sirotik hastalar ve kontrol grubu arasında sıfırıncı dakika insülinleri arasında fark yokken 60., 90., 120. dakika insülinleri arasında fark olduğu görüldü.

Kronik karaciğer hastalarının yaşam süresi, son yıllarda karaciğer transplantasyonun yaygınlaşmasıyla beraber uzamıştır. Bunun sonucu olarak immün supresif tedaviler uygulanmadan önce, tedavi rejimleri açısından hastanın glukoz metabolizmasının dikkatle incelenmesi gerekmektedir.

Farklı derecelerdeki glukoz intoleransının karaciğer hasarındaki rolünü anlamak ve karaciğer sirozunda insülin direnci mekanizmalarının tam anlamıyla ortaya konması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=diabetes/22515&view=print>.
2. Goodner CJ, Walike BC, Koerker DJ, Ensinck JW, Brown AC, Chideckel EW, Palmer J, Kalnasy L. Insulin, glucagon, and glucose exhibit synchronous, sustained oscillations in fasting monkeys. *Science* 195:177-179, 1977.
3. Bingley PJ, Matthews DR, Williams AJ, Bottazzo GF, Gale EA. Loss of regular oscillatory insulin secretion in islet cell antibody positive non-diabetic subjects. *Diabetologia* 35:32-38, 1992.
4. Yasuda K, Yamada Y, Inagaki N, Yano H, Okamoto Y, Tsuji K, Fukumoto H, Imura H, Seino S, Seino Y. Expression of GLUT1 and GLUT2 glucose transporter isoforms in rat islets of Langerhans and their regulation by glucose. *Diabetes* 41:76-81 1992.
5. Liang Y, Cushman SM, Whitesell RR, Matschinsky FM. GLUT1 is adequate for glucose uptake in GLUT2-deficient insulin-releasing beta-cells. *Horm Metab Res*. 29:255-260, 1997.
6. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, Wang L, Froguel P, Velho G, Cohen D, Permutt MA, Tanizawa Y, Jetton TL. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest* 92:2092-2098, 1993.
7. Matschinsky FM. Banting Lecture 1995. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. *Diabetes* 45:223-241, 1996.
8. Ferrannini E, Pilo A. Pattern of insulin delivery after intravenous glucose injection in man and its relation to plasma glucose disappearance. *J Clin Invest*. 64:243-254, 1979.
9. McCulloch DK, Bingley PJ, Colman PG, Jackson RA, Gale EA. Comparison of bolus and infusion protocols for determining acute insulin response to intravenous glucose in normal humans. The ICARUS Group. Islet Cell Antibody Register User's Study. *Diabetes Care* 16:911-915, 1993.
10. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, Hazzard WR, Ensinck JW, Bierman EL, Porte D Jr. Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 42:222-229, 1976.
11. <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=diabetes/23821&view=print>
12. Kahn BB. Lilly lecture 1995. Glucose transport: pivotal step in insulin action. *Diabetes* 45:1644-1654, 1996.
13. Mandarino LJ, Printz RL, Cusi KA, Kinchington P, O'Doherty RM, Osawa H, Sewell C, Consoli A, Granner DK, DeFronzo RA. Regulation of hexokinase II and glycogen synthase mRNA, protein, and activity in human muscle. *Am J Physiol*. 269:E701, 1995.
14. Hue L, Rider MH. Role of fructose 2,6-bisphosphate in the control of glycolysis in mammalian tissues. *Biochem J*. 245:313-324, 1987.
15. Farese RV Jr, Yost TJ, Eckel RH. Tissue-specific regulation of lipoprotein lipase activity by insulin/glucose in normal-weight humans. *Metabolism*. 40:214-216, 1991.
16. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 53:785-791, 1990.
17. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 108:1441-1449, 1981

18. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest.* 94:1172-1179, 1994.
19. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 97:1695-1701, 1998.
20. Banskota NK, Taub R, Zellner K, King GL. Insulin, insulin-like growth factor I and platelet-derived growth factor interact additively in the induction of the protooncogene c-myc and cellular proliferation in cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Mol Endocrinol.* 3:1183-1190, 1989.
21. Schneider DJ, Nordt TK, Sobel BE. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. *Diabetes* 42:1-7, 1993
22. Nordt TK, Sawa H, Fujii S, Sobel BE. Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. *Circulation* 91:764-770, 1995.
23. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 47:290-293, 1998.
24. Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, Koukoulomatis P, Addy C, Voulgaris Z, Chrousos G, Trichopoulos D. Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(3):993-997, 2003.
25. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst.* 97:1688-1694, 2005.
26. Kemal, Y. Tip 2 Diyabetik Hastalarda Rosiglitazone Tedavisinin Plazma BNP Seviyeleri ve Myokard Performans İndeksi Üzerine Etkisi, Tıpta uzmanlık, Başkent Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, 2007.
27. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20:1183-97, 1997.
28. Puavilai, G., S. Chanprasertyotin, and A. Sriphrapradaeng, Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. *World Health Organization. Diabetes Res Clin Pract.* 44:2-6, 1999.
29. West, K.M., Substantial differences in the diagnostic criteria used by diabetes experts. *Diabetes* 24:641-644, 1975.
30. King, H., R.E. Aubert, and W.H. Herman, Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21:1414-1431, 1998.
31. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 20:87-93, 1981.
32. Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD. Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia* 30:763-768, 1987.
33. Medici F, Hawa M, Ianari A, Pyke DA, Leslie RD. Concordance rate for type II diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis. *Diabetologia* 42:146-1450, 1999.

34. Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H. Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance-a population-based twin study. *Diabetologia*, 42:139–145, 1999.
35. Kahn CB, Soeldner JS, Gleason RE, Rojas L, Camerini-Davalos RA, Marble A. Clinical and chemical diabetes in offspring of diabetic couples. *N Engl J Med* 281:343–347, 1969.
36. Sreenan SK, Zhou YP, Otani K, Hansen PA, Currie KP, Pan CY, Lee JP, Ostrega DM, Pugh W, Horikawa Y, Cox NJ, Hanis CL, Burant CF, Fox AP, Bell GI, Polonsky KS. Calpains play a role in insulin secretion and action. *Diabetes* 50:2013–2020, 2001.
37. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*, 44:1249-1258, 1995
38. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352:837-853, 1998.
39. Gray IP, Siddle K, Docherty K, Frank BH, Hales CN. Proinsulin in human serum: problems in measurement and interpretation. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 21:43-47, 1984.
40. Holman, R.R., Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states. *Diabetes Res Clin Pract*, 40:21-25, 1998.
41. Jarrett, R.J., H. Keen, and P. McCartney, The Whitehall Study: ten year follow-up report on men with impaired glucose tolerance with reference to worsening to diabetes and predictors of death. *Diabet Med*, 1:279-283, 1984.
42. Katsilambros N, Hatzakis A, Perdicaris G, Pefanis A, Touloumi G. Total and cause-specific mortality in a population based cohort of diabetics in Greece. *Diabete Metab*, 17:410-414, 1991.
43. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 16:434-444, 1993.
44. Gu, K., C.C. Cowie, and M.I. Harris, Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care*, 21:1138-1145. 1998.
45. Champe PC, Harvey RA Lippincott's Illustrated Reviews Biochemistry (Tokullugil A. Çev. Ed.) (2'nci baskı) İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 1997.
46. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-2-16.pdf>.
47. Karagöz İ, Haktanır A, Kronik karaciğer hastalıkları, *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2:33-40, 2004.
48. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, Poulsen H, Tygstrup N, Juhl E. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology* 3:928-931, 1983.
49. Brown J, Dourakis S, Karayiannis P, Goldin R, Chiba J, Ohba H, Miyamura T, Thomas HC. Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patient with cryptogenic chronic liver disease. *Hepatology* 15:175–179, 1992.
50. Christensen E, Schlichting P, Andersen PK, Fauerholdt L, Schou G, Pedersen BV, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cinhosis with Coxs multiple regression model for timedependent variables. *Scand J Gastroenterol* 21:163-174, 1986.

51. Dolar EM, Karacığer sirozu, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ayın konusu (<http://gastro.uludag.edu.tr/k0904.php>).
52. Propst A, Propst T, Zangerl G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 40:1805-1815, 1995.
53. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 19:616-627, 1994.
54. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 313:1256-1262, 1985.
55. Lecube A, Hernández C, Simó R, Esteban JI, Genescà J. Glucose abnormalities are an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 102:2189-2195, 2007.
56. Nolte W, Hartmann H, Ramadori G. Glucose metabolism and liver cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 103:63-74, 1995
57. Cabré E, Gassull MA. Nutritional and metabolic issues in cirrhosis and liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 3:345-354, 2000.
58. Greco AV, Mingrone G, Favuzzi A, Capristo E, Gniuli D, Addolorato G, Brunani A, Cavagnin F, Gasbarrini G. Serum leptin levels in post-hepatitis liver cirrhosis. *J Hepatol*. 33:38-42, 2000.
59. Tacke F, Wüstefeld T, Horn R, Luedde T, Srinivas Rao A, Manns MP, Trautwein C, Brabant G. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo. *J Hepatol*. 42:666-673, 2005.
60. Tacke F, Brabant G, Kruck E, Horn R, Schöffski P, Hecker H, Manns MP, Trautwein C. Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol*. 38:447-454, 2003.
61. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology*. 126:634, 2004
62. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE, Vogt C, Bush AJ, Lambeth H. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology*. 28:141-149, 1998.
63. Sotaniemi EA, Keinänen K, Lahtela JT, Arranto AJ, Kairaluoma M. Carbohydrate intolerance associated with reduced hepatic glucose phosphorylating and releasing enzyme activities and peripheral insulin resistance in alcoholics with liver cirrhosis. *J Hepatol*, 1:277-290, 1985.
64. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose metabolism in cirrhosis: a review with some perspectives for the future. *Diabetes Metab Rev*. 5:691-709, 1989.
65. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes*. 30:1000-1007, 1981.
66. Proietto J, Nankervis A, Aitken P, Dudley FJ, Caruso G, Alford FP. Insulin resistance in cirrhosis: evidence for a post-receptor defect. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 21:677-688, 1984.
67. Taylor R, Heine RJ, Collins J, James OF, Alberti KG. Insulin action in cirrhosis. *Hepatology*. 5:64-71, 1985.

68. Cavallo-Perin P, Cassader M, Bozzo C, Bruno A, Nuccio P, Dall'Omo AM, Marucci M, Pagano G. Mechanism of insulin resistance in human liver cirrhosis. Evidence of a combined receptor and postreceptor defect. *J Clin Invest.* 75:1659-1665, 1985.
69. Iversen J, Vilstrup H, Tygstrup N. Kinetics of glucose metabolism in relation to insulin concentrations in patients with alcoholic cirrhosis and in healthy persons. *Gastroenterology.* 87:1138-1143, 1984.
70. Proietto J, Alford FP, Dudley FJ. The mechanism of the carbohydrate intolerance of cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 51:1030-1036, 1980.
71. Gjedde A, Crone C. Blood-brain glucose transfer: repression in chronic hyperglycemia. *Science.* 214:456-457, 1981.
72. McCall AL, Millington WR, Wurtman RJ. Metabolic fuel and amino acid transport into the brain in experimental diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 79:5406-5410, 1982.
73. Sasson S, Cerasi E. Substrate regulation of the glucose transport system in rat skeletal muscle. Characterization and kinetic analysis in isolated soleus muscle and skeletal muscle cells in culture. *J Biol Chem.* 261:16827-16833, 1986.
74. Petrides AS, Schulze-Berge D, Vogt C, Matthews DE, Strohmeyer G. Glucose resistance contributes to diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology.* 18:284-291, 1993.
75. Petrides AS. Liver disease and diabetes mellitus. *Diabetes Rev.* 2:2-18, 1994.
76. Müller MJ, Willmann O, Rieger A, Fenk A, Selberg O, Lautz HU, Bürger M, Balks HJ, von zur Mühlen A, Schmidt FW. Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Gastroenterology.* 102:2033-2041, 1992.
77. Nielsen MF, Caumo A, Aagaard NK, Chandramouli V, Schumann WC, Landau BR, Schmitz O, Vilstrup H. Contribution of defects in glucose uptake to carbohydrate intolerance in liver cirrhosis: assessment during physiological glucose and insulin concentrations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 288:1135-1143, 2005.
78. Saccà L, Cicala M, Trimarco B, Ungaro B, Vigorito C. Differential effects of insulin on splanchnic and peripheral glucose disposal after an intravenous glucose load in man. *J Clin Invest.* 70:117-126, 1982.
79. Petrides AS, Groop LC, Riely CA, DeFronzo RA. Effect of physiologic hyperinsulinemia on glucose and lipid metabolism in cirrhosis. *J Clin Invest.* 88:561-570, 1991.
80. Müller MJ, Fenk A, Lautz HU, Selberg O, Canzler H, Balks HJ, von zur Mühlen A, Schmidt E, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate metabolism in ethanol-induced liver cirrhosis. *Am J Physiol.* 260:338-344, 1991.
81. Kruszynska Y, Williams N, Perry M, Home P. The relationship between insulin sensitivity and skeletal muscle enzyme activities in hepatic cirrhosis. *Hepatology.* 8:1615-1619, 1988.
82. Kruszynska YT, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology.* 14:103-111, 1991.
83. Jessen N, Buhl ES, Schmitz O, Lund S. Impaired insulin action despite upregulation of proximal insulin signaling: novel insights into skeletal muscle insulin resistance in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 45:797-804, 2006.

84. Petersen KF, Krssak M, Navarro V, Chandramouli V, Hundal R, Schumann WC, Landau BR, Shulman GI. Contributions of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis to glucose production in cirrhosis. *Am J Physiol.* 276:529-535, 1999.
85. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, Bergeron R, Kim JK, Cushman SW, Cooney GJ, Atcheson B, White MF, Kraegen EW, Shulman GI. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem.* 277:50230-50236, 2002.
86. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem.* 277:1531-1537, 2002.
87. Andersen PH, Lund S, Vestergaard H, Junker S, Kahn BB, Pedersen O. Expression of the major insulin regulatable glucose transporter (GLUT4) in skeletal muscle of noninsulin-dependent diabetic patients and healthy subjects before and after insulin infusion. *J Clin Endocrinol Metab.* 77:27-32, 1993.
88. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.* 1:45, 2004.
89. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, O'Rahilly S. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes.* 50:2199-2202, 2001.
90. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 409:307-312, 2001.
91. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, Wang J, Rajala MW, Poci A, Scherer PE, Steppan CM, Ahima RS, Obici S, Rossetti L, Lazar MA. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science.* 303:1195-1198, 2004.
92. Steppan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med.* 255:439-447, 2004.
93. Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW, Lloyd Hiler M. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun.* 300:674-678, 2003.
94. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 309:286-290, 2003.
95. Lu SC, Shieh WY, Chen CY, Hsu SC, Chen HL. Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro. *FEBS Lett.* 530:158-162, 2002.
96. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nölchen B, Judmaier G, Huber C. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology.* 103:264-274, 1992.
97. Streetz KL, Tacke F, Leifeld L, Wüstefeld T, Graw A, Klein C, Kamino K, Spengler U, Kreipe H, Kubicka S, Müller W, Manns MP, Trautwein C. Interleukin 6/gp130-dependent pathways are protective during chronic liver diseases. *Hepatology.* 38:218-229, 2003.

98. Yagmur E, Trautwein C, Gressner AM, Tacke F. Resistin serum levels are associated with insulin resistance, disease severity, clinical complications, and prognosis in patients with chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol.* 101:1244-1252, 2006.
99. Bahr MJ, Ockenga J, Böker KH, Manns MP, Tietge UJ. Elevated resistin levels in cirrhosis are associated with the proinflammatory state and altered hepatic glucose metabolism but not with insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 291:199-206, 2006.
100. Aydın S, Özkan Y, Caylak E, Aydın S. Ghrelin Ve Biyokimyasal Fonksiyonları Türkiye Klinikleri J Med Sci 26:272-283, 2006.
101. Kalaitzakis E, Bosaeus I, Ohman L, Björnsson E Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure *Am J Clin Nutr.* 85:808-815, 2007.
102. Beutler B, Cerami A. Cachectin (tumor necrosis factor): a macrophage hormone governing cellular metabolism and inflammatory response. *Endocr Rev.* 9:57-66 1988.
103. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med.* 45:491-503, 1994
104. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med.* 334:1717-1725, 1996.
105. Lin SY, Wang YY, Sheu WH. Increased serum soluble tumor necrosis factor receptor levels are associated with insulin resistance in liver cirrhosis metabolism. *53:922-926,* 2004.
106. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance *Science.* 259(5091):87-91, 1993.
107. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance *J Clin Invest.* 95:2409-2415, 1995.
108. Yki-Järvinen H, Sammalkorpi K, Koivisto VA, Nikkilä EA. Severity, duration, and mechanisms of insulin resistance during acute infections *J Clin Endocrinol Metab.* 69:317-323, 1989
109. McCall JL, Tuckey JA, Parry BR Serum tumour necrosis factor alpha and insulin resistance in gastrointestinal cancer *Br J Surg.* 79:1361-1363, 1992.
110. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 271:665-668, 1996.
111. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology.* 130:43-52, 1992.
112. Marinos G, Naoumov NV, Rossol S, Torre F, Wong PY, Gallati H, Portmann B, Williams R. Tumor necrosis factor receptors in patients with chronic hepatitis B virus infection *Gastroenterology.* 108:1453-1463, 1995
113. Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol S, Masson A, De Groote D, Berthelot P, Bach JF, Bréchet C, Zavala F. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity *J Hepatol.* 30:185-191, 1999.

114. Lee FY, Lu RH, Tsai YT, Lin HC, Hou MC, Li CP, Liao TM, Lin LF, Wang SS, Lee SD. Plasma interleukin-6 levels in patients with cirrhosis. Relationship to endotoxemia, tumor necrosis factor-alpha, and hyperdynamic circulation *Scand J Gastroenterol.* 31:500-505, 1996.
115. Picardi A, Gentilucci UV, Zardi EM, Caccavo D, Petitti T, Manfrini S, Pozzilli P, Afeltra A. TNF-alpha and growth hormone resistance in patients with chronic liver disease *J Interferon Cytokine Res.* 23:229-235, 2003.
116. Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab;* 13:84-9, 2002.
117. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* ;106: 2767-2770, 2002.
118. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:1594-1602, 2003.
119. Kaser S, Moschen A, Kaser A, Ludwiczek O, Ebenbichler CF, Vogel W, Jaschke W, Patsch JR, Tilg H. Circulating adiponectin reflects severity of liver disease but not insulin sensitivity in liver cirrhosis. *J Intern Med.* 258:274-280, 2005.
120. Tietge UJ, Böker KH, Manns MP, Bahr MJ. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 287:82-89, 2004.
121. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature.* 436:356-362, 2005.
122. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U, Kahn BB. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med.* 354:2552-2563, 2006.
123. Cho YM, Youn BS, Lee H, Lee N, Min SS, Kwak SH, Lee HK, Park KS. Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 29:2457-2461, 2006.
124. Yagmur E, Weiskirchen R, Gressner AM, Trautwein C, Tacke F Insulin resistance in liver cirrhosis is not associated with circulating retinol-binding protein 4. *Diabetes Care.* 30:1168-1172, 2007 May;
125. Smith FR, Goodman DS. The effects of diseases of the liver, thyroid, and kidneys on the transport of vitamin A in human plasma. *J Clin Invest.* 50:2426-2436, 1971.
126. Leo MA, Lieber CS. Hepatic vitamin A depletion in alcoholic liver injury. *N Engl J Med.* 307:597-601, 1982.
127. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus *Lancet.* 1:785-789, 1963.
128. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA Jr, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P, Skutches CL, Boden G. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest.* 72:1821-1832, 1983.
129. Gunnlaugsson O, Berkowitz D. Individual free fatty acids in patients with liver disease. *Am J Dig Dis.* 22:1005-1009, 1977.

130. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Esteban JI, Jardí R, Simó R. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. *Diabetes Care*. 27:1171-1175, 2004.
131. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology*. 38:1384-1392, 2003.
132. Honeyman MC, Stone NL, Harrison LC. T-cell epitopes in type 1 diabetes autoantigen tyrosine phosphatase IA-2: potential for mimicry with rotavirus and other environmental agents. *Mol Med*. 4:231-239, 1998.
133. Nouri Aria KT, Sallie R, Sangar D, Alexander GJ, Smith H, Byrne J, Portmann B, Eddleston AL, Williams R. Detection of genomic and intermediate replicative strands of hepatitis C virus in liver tissue by in situ hybridization. *J Clin Invest*. 91:2226-2234, 1993.
134. Müller HM, Pfaff E, Goeser T, Kallinowski B, Solbach C, Theilmann L. Peripheral blood leukocytes serve as a possible extrahepatic site for hepatitis C virus replication. *J Gen Virol*. 74:669-676, 1993.
135. Yan FM, Chen AS, Hao F, Zhao XP, Gu CH, Zhao LB, Yang DL, Hao LJ. Hepatitis C virus may infect extrahepatic tissues in patients with hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 6:805-811, 2000.
136. Masini M, Campani D, Boggi U, Menicagli M, Funel N, Pollera M, Lupi R, Del Guerra S, Bugliani M, Torri S, Del Prato S, Mosca F, Filippini F, Marchetti P. Hepatitis C virus infection and human pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes Care*. 28:940-941, 2005
137. Napoli J, Bishop GA, McGuinness PH, Painter DM, McCaughan GW. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1-associated cytokines. *Hepatology*. 24:759-765, 1996.
138. Rehmann B. Interaction between the hepatitis C virus and the immune system. *Semin Liver Dis*. 20:127-141, 2000.
139. Del Prete G, Maggi E, Romagnani S. Human Th1 and Th2 cells: functional properties, mechanisms of regulation, and role in disease. *Lab Invest*. 70:299-306. 1994.
140. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*. 278:45777-45784, 2003.
141. Klover PJ, Zimmers TA, Koniaris LG, Mooney RA. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. *Diabetes*. 52:2784-2789, 2003.
142. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 286:327-334, 2001.
143. Malaguarnera M, Di Fazio I, Romeo MA, Restuccia S, Laurino A, Trovato BA. Elevation of interleukin 6 levels in patients with chronic hepatitis due to hepatitis C virus. *J Gastroenterol*. 32:211-215, 1997.

144. Cotler SJ, Reddy KR, McCone J, Wolfe DL, Liu A, Craft TR, Ferris MW, Conrad AJ, Albrecht J, Morrissey M, Ganger DR, Rosenblate H, Blatt LM, Jensen DM, Taylor MW. An analysis of acute changes in interleukin-6 levels after treatment of hepatitis C with consensus interferon. *J Interferon Cytokine Res.* 21:1011-1019, 2001.
145. D'Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol.* 100:1509-1515, 2005.
146. Moscatiello S, Manini R, Marchesini G. Diabetes and liver disease: an ominous association. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 17:63-70, 2007.
147. Toyoda H, Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Kiriya S, Tanikawa M, Sone Y, Hisanaga Y. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 91:957-963, 2001.
148. Huo TI, Lui WY, Huang YH, Chau GY, Wu JC, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Diabetes mellitus is a risk factor for hepatic decompensation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing resection: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 98:2293-2298, 2003.
149. Köbberling J, Tillil H, Lorenz HJ. Genetics of type2A- and type2B diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 11:311, 1985.
150. Vidal J, Ferrer JP, Esmatjes E, Salmeron JM, González-Clemente JM, Gomis R, Rodés J. Diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 25:19-25, 1994.
151. Marchesini G, Ronchi M, Forlani G, Bugianesi E, Bianchi G, Fabbri A, Zoli M, Melchionda N. Cardiovascular disease in cirrhosis--a point-prevalence study in relation to glucose tolerance. *Am J Gastroenterol.* 94:655-662, 1999.
152. Llach J, Ginès P, Arroyo V, Rimola A, Titó L, Badalamenti S, Jiménez W, Gaya J, Rivera F, Rodés J. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology.* 94:482-487, 1988.
153. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 20:119-125, 1994.
154. Naunyn B, glykosurie und diabetes durchexperimentelle insulte und krankheiten der leber. In Nothnagel E, Ed. *Handbuch spezielle pathologie therapie band.* 7:38-49, 1898.
155. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia.* 44:2107-2114, 2001.
156. Fujiwara F, Ishii M, Taneichi H, Miura M, Toshihiro M, Takebe N, Ishida W, Kaneko Y, Kato A, Suzuki K, Satoh J. Low incidence of vascular complications in patients with diabetes mellitus associated with liver cirrhosis as compared with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med.* 205:327-334, 2005.
157. Wyke RJ. Problems of bacterial infection in patients with liver disease. *28:623-641,* 1987.
158. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis: Nutritional status in cirrhosis. *J Hepatol* 21:317-325, 1994.
159. Lautz HU, Selberg O, Korber J, et al. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Investig* 70:478-486, 1992.
160. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology* 23:1041-1046, 1996.

161. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Haruna Y, Imano E, Suzuki M, Kanda T, Kawano S, Hiramatsu N, Hayashi N, Hori M. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 101:70-75, 2006.
162. Kwon SY. Prevalence and clinical significance of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Taehan Kan Hakhoe Chi.* 9:205-211, 2003.
163. Petrides AS, De Fronzo RA. Failure of glucagon to stimulate hepatic glycogenolysis in well-nourished patients with mild cirrhosis. *Metabolism.* 43:85-89, 1994.
164. Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP, Regalia E, Benedini S, Bazzigaluppi E, Pulvirenti A, Leão AA, Calori G, Romito R, Baratti D, Luzi L. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology.* 31:694-703, 2000.
165. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, Schiff ER, McClain CJ, Marsano LS, Allen JI. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology.* 17:564-576, 1993.
166. Del Vecchio Blanco C, Gentile S, Marmo R, Carbone L, Coltorti M. Alterations of glucose metabolism in chronic liver disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 8:29-36, 1990.
167. Gentile S, Turco S, Guarino G, Oliviero B, Annunziata S, Cozzolino D, Sasso FC, Turco A, Salvatore T, Torella R. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab.* 3:33-40, 2001.
168. Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S, Magliano PL, Gravina AG, Torella R. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 3:184-191, 2005.
169. Holland-Fischer P, Andersen PH, Lund S, Pedersen SB, Vinter-Jensen L, Nielsen MF, Kaal A, Dall R, Schmitz O, Vilstrup H. Muscle GLUT4 in cirrhosis. *J Hepatol.* 47:212-219, 2007.
170. Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts EH. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 17:677-681, 2002.
171. Kruszynska YT, Harry DS, Bergman RN, McIntyre N. Insulin sensitivity, insulin secretion and glucose effectiveness in diabetic and non-diabetic cirrhotic patients. *Diabetologia.* 36:121-128, 1993.
172. Saito T, Misawa K, Kawata S. Fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis. *Intern Med.* 46:101-103, 2007.
173. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* New York: McGraw-Hill, 2005.
174. Gokcel A, Baltali M, Tarim E, Bagis T, Gumurdulu Y, Karakose H, Yalcin F, Akbaba M, Guvener N. Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital-based study. *Diabetes Obes Metab.* 5:126-130, 2003.
175. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 24:131-153, 2001.